

**Evaluation von Therapiestrategien bei Diabetes mellitus und
Schwangerschaft:**

**Implementierung der Fetalsonographie vergleichend zum
ausschließlichen mütterlichen Glukosemonitoring**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Sarah Theresa Schütze

geboren am 01.09.1990 in Leinefelde

Gutachter

1. PD Dr. med. habil. Wilgard Battefeld, Kempten
2. Prof. Dr. med. habil. Ekkehard Schleußner, Jena
3. PD Dr. med. Alexander Sämann, Zwickau

Tag der öffentlichen Verteidigung: 06.06.2016

Abkürzungsverzeichnis

AGA	appropriate for gestational age
AU	Abdomenumfang
AUC	Area under the curve
AQUA	Institut für angewandte Qualitätsförderung u. Forschung im Gesundheitswesen
BHD	Bauchhautdicke
BMI	Body Maß Index
BQS	Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH
CSII	kontinuierliche subkutane Insulininfusion
CTG	Cardiotokogramm
DCCT	Diabetes control and complication trial
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
Dm	Diabetes mellitus
FSU	Friedrich Schiller Universität
GDM	Gestationsdiabetes mellitus
HbA1c	glykosyliertes Hämoglobin A1c
ICT	intensivierte Insulintherapie
IE	internationale Einheit
i.v.	intravenös
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KE	Kohlenhydrateinheit
KG	Körpergewicht
LGA	large for gestational age
LT	Lebenstag
MBG	mittlere Blutglukose
n.s.	nicht signifikant
PI	Ponderal Index
SD	Standardabweichung
SG	Schätzwicht
SGA	small for gestational age
SSW	Schwangerschaftswoche
vs.	versus
WHO	World Health Organization

Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung	4
2.	Einleitung	6
2.1.	Definition Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2	6
2.2.	Prävalenz	6
2.3.	Risiken bei Schwangerschaften mit Diabetes mellitus Typ 1 und 2	7
2.4.	Therapieerfordernisse bei Schwangeren mit Diabetes mellitus Typ 1 und 2	8
2.4.1.	Geburtshilfliche Betreuung	10
3.	Problemstellung	12
4.	Patienten und Methoden	14
4.1.	Studienkollektiv	14
4.2.	Studienkollektive und Behandlungsablauf	16
4.2.1.	Mütterliche Daten	17
4.2.2.	Kindliche Daten	20
4.3.	Labormethoden	23
4.3.1.	Mütterliche Laborparameter	23
4.3.2.	Kindliche Laborparameter	24
4.4.	Statistik	26
5.	Ergebnisse	27
5.1.	Gesamtstudienkollektiv (n=217): Mütterliche Charakteristik	27
5.1.1.	Somatometrische Daten	27
5.1.2.	Anamnestische Risikofaktoren	30

5.1.3.	Maternaler Glukosestoffwechsel und Status diabetischer Folgeerkrankungen bei Diagnosestellung	32
5.2.	Vergleich der Studienkollektive: Kollektiv 1 mütterliche Blutglukosemessung (n=99) vs. Kollektiv 2 fetaler Ultraschall (n=114).....	34
5.2.1.	Somatometrische und anamnestische Daten	34
5.2.2.	Stoffwechselfparameter im Verlauf der Schwangerschaft	36
5.2.3.	Maternale Morbidität.....	40
5.2.4.	Perinatale kindliche Daten	41
5.2.5.	Fehlbildungen.....	45
5.3.	Fetaler Ultraschallbefund in Abhängigkeit zur mütterlichen Glukose (fUS-Studienkollektiv, n=114).....	47
5.3.1.	Testgüte und Grenzwerte der fetalen Ultraschallparameter	55
5.3.2.	Testgüte und Grenzwerte der mittleren Blutglukose und des HbA1c.....	62
6.	Diskussion	64
6.1.	Fetal Outcome	64
6.2.	Vergleich der Studienkollektive müBG vs. fUS	66
6.3.	Analyse des Studienkollektivs fUS	76
7.	Schlussfolgerungen	84
8.	Abbildungsverzeichnis	86
9.	Tabellenverzeichnis	87
10.	Literaturverzeichnis	88
11.	Anhang	96

1. Zusammenfassung

Problemstellung: Durch intensive Behandlungsstrategien ist es gelungen, die Mortalität/Morbidität von Schwangeren mit Diabetes mellitus (Dm) sowie deren Kinder zu reduzieren. Konnte die perinatale Mortalität auf das Niveau von stoffwechselgesunden Frauen abgesenkt werden, so besteht bei Dm weiterhin ein erhöhtes Morbiditätsrisiko von Mutter und Kind. Arbeitshypothese dieser Studie war, ob bei Schwangeren mit Dm, neben dem mütterlichen Glukosemonitoring, eine zusätzliche Bewertung von sonographisch erhobenen Fetalparametern ein verbessertes perinatal Outcome ermöglicht. Dazu galt es in einem ersten Schritt den Einfluss der Diabetesdauer, diabetischer Folgeerkrankungen und der Stoffwechseleinstellung, im gesamten Schwangerschaftsverlauf, auf Schwangerschaftskomplikationen und das perinatal Outcome zu evaluieren. In einem zweiten Schritt sollte geklärt werden, ob eine regelmäßige Fetalsonographie im 3. Trimenon ein hilfreiches diagnostisches Mittel darstellt, um die mütterliche Stoffwechseleinstellung zeitnah korrigieren, aber auch individuell anpassen und somit die Geburt eines gesunden Kindes erreichen zu können. Ein letzter Schwerpunkt galt der Evaluation der Parameter des mütterlichen Glukosestoffwechsels und der Fetalsonographie hinsichtlich der prädiktiven Wertigkeit der Geburt eines LGA-Babies.

Methodik: In die Studie wurden Schwangere (n=217) mit Dm Typ 1 und 2 aufgenommen, die zwischen 1994-2014 am Universitätsklinikum in Jena behandelt wurden. Entsprechend des Therapiekonzeptes erfolgte eine Rekrutierung in 2 Studienkollektive. Das erste Studienkollektiv (müBG, n=99; Betreuung: 1994-2005) wurde ausschließlich mittels Monitoring der mütterlichen Blutglukose überwacht und behandelt. Im zweiten Studienkollektiv (fUS, n=114, Betreuung: 2006-2014) fand neben der Bewertung der mütterlichen Blutglukose ab 3. Trimenon in 14-tägigem Abstand eine Fetalsonographie statt. Es erfolgte eine Evaluation der vorbestehenden mütterlichen Morbidität, der Stoffwechsellparameter sowie, im fUS-Kollektiv zusätzlich, der Daten der Fetalsonographie in Abhängigkeit zu Schwangerschaftskomplikationen und der perinatalen Morbidität.

Ergebnisse: Mütterliche und perinatale Morbidität: Bei 6,5% der Patientinnen konnte bis vor Entbindung keine normoglykämie Stoffwechsellage erreicht werden. Der HbA1c bei Frauen mit Realschulabschluss/Abitur war sowohl vor Gravidität ($7,9 \pm 1,6$ vs. $8,9 \pm 2,2\%$, $p < 0,05$), als auch vor Entbindung ($6,3 \pm 0,9$ vs. $6,8 \pm 1,7\%$, $p < 0,05$) signifikant niedriger, als bei Frauen mit Haupt- bzw. ohne Schulabschluss. Im fUS-Studienkollektiv konnte im Vergleich zu müBG in der Tendenz häufiger eine Normoglykämie sowie niedrigere gewichtsadaptierte maximale Insulindosen, bei niedrigeren Blutglukosespiegeln der Schwangeren, erreicht werden. Im Studienkollektiv fUS, im Vergleich zu müBG, traten signifikant seltener Schwangerschaftskom-

plikationen auf (Präeklampsie/Eklampsie: 7,1 vs. 22,2%, $p<0,01$; vorzeitige Wehentätigkeit: 5,4 vs. 21,2%, $p=0,001$; Cervixinsuffizienz: 0,0 vs. 11,1%, $p<0,001$). Weiterhin zeigten die Kinder des fUS- vs. müBG-Studienkollektivs in der Tendenz eine niedrigere Rate eines LGA-Geburtsgewichtes (19,6 vs. 22,2%, n.s.) sowie weniger Hypoglykämien (29,5 vs. 40,4%, n.s.), Hyperbilirubinämien (19,6 vs. 38,4%, n.s.) und respiratorische Anpassungsstörungen (20,5 vs. 28,3%, n.s.). Analyse der Prädiktoren für die Geburt eines Kindes mit LGA-Geburtsgewicht: Die Analyse des Abdomenumfangs (AU) sowie des Schätzwertes (SG) mittels ROC-Kurve zeigte, dass diese ab der 23. SSW als Prädiktor herangezogen werden können. Ebenso kann die fetale Bauchhautdicke (BHD) als Prädiktor genutzt werden, jedoch ist die Aussagekraft dieser vor der 32. SSW eingeschränkt. Als mütterlicher Parameter zeigte der HbA1c vor Entbindung eine klare prädiktive Wertigkeit. Die höchste Spezifität in Abhängigkeit zur höchsten Sensitivität wurde bei folgende Grenzwerten aufgezeigt: AU 342mm bzw. 87. Perzentile in 35.-36. SSW; SG 2990g bzw. 87. Perzentile in 35.-36. SSW; BHD 4,9mm in 35.-36. SSW; HbA1c vor Entbindung 6,0%. Für die mittlere mütterliche Blutglukose ließ sich kein generell gültiger Grenzwert für eine makrosomale Kindsentwicklung aufzeigen, wobei die Methodik dieser Studie eine wissenschaftlich korrekte Bewertung limitierte.

Schlussfolgerungen: Bei Schwangeren mit Dm konnten unter Anwendung individueller mütterlicher Blutglukosezielwerte, durch eine zusätzliche sonographische Überwachung der Fetalentwicklung, sowohl Schwangerschaftskomplikationen als auch die perinatale Morbidität reduziert werden. Jedoch besteht trotz Maximalversorgung für Schwangere mit präexsistentem Dm immer noch ein erhöhtes Risiko; nicht alle Patientinnen erreichten das Therapieziel Normoglykämie und gebaren ein gesundes, normosomes Kind. Neben einer Fokussierung der mütterlichen Glukosezielwerte als höchste Therapiepräferenz müssen kognitive Grenzen in der selbstständigen Therapieumsetzung, sowie ein Motivationsverlust durch den hohen täglichen Therapieaufwand, Berücksichtigung finden. Hier werden weitere Studien benötigt, die den Therapieeinfluss von technischen Hilfsmitteln (z. Bsp. Bolusmanager) oder einer engmaschigen telemedizinischen Betreuung während der Schwangerschaft aufzeigen. Zur fetalen Wachstumskontrolle können, neben der von der DDG empfohlenen Bestimmung des fetalen AU, auch die Messung der BHD und die Ermittlung des SG Anwendung finden. Für die mütterlichen Glukosemittelwerte ließ sich kein generell gültiger Grenzwert aufzeigen, jedoch sollten diese 6,5 mmol/l nicht überschreiten. Der HbA1c ist zur Risikoabschätzung hilfreich. Durch die fetale Sonographie, in Kombination mit der Bewertung des mütterlichen Glukosestoffwechsels, kann die Gefahr der makrosomalen Kindsentwicklung erkannt und somit zeitnah und individuell angepasst eine Therapieintervention erfolgen.

2. Einleitung

2.1. Definition Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2

Diabetes mellitus bezeichnet eine Gruppe von heterogenen Stoffwechselerkrankungen, deren Leitbefund die Hyperglykämie ist. Eine gestörte Insulinsekretion bzw. Insulinwirkung ist Ursache der Stoffwechselstörung.

Der Diabetes mellitus Typ 1 beruht auf einer Störung der Insulinsekretion. Durch meist immunologisch vermittelte Zerstörung der pankreatischen β -Zellen kommt es zu einem absoluten Insulinmangel.

Beim Diabetes mellitus Typ 2 ist ursächlich eine vorwiegende Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel, aber auch ein vorwiegend sekretorischer Defekt des Pankreas mit Insulinresistenz möglich. Dieser Diabetestyp tritt häufig im Rahmen des metabolischen Syndroms auf (Kerner und Bruckel 2014).

2.2. Prävalenz

Circa 6 Millionen Menschen in Deutschland sind wissentlich an einem Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 erkrankt. Ein Anstieg der Prävalenz der Erkrankung ist zu verzeichnen (Tamayo und Rathmann 2013). Vor der Entdeckung des Insulins war die Gravidität einer Patientin mit Diabetes mellitus ein äußerst seltenes Ereignis. Die Mortalitätsrate der Kinder lag bei fast 100 %. Dank einer verbesserten Stoffwechseleinstellung der Mutter tritt eine Spontanschwangerschaft bei Frauen mit einem Diabetes mellitus Typ1 mit gleicher Häufung auf, wie bei Frauen ohne Diabetes mellitus.

Laut den BQS Auswertungen der Perinataldaten aus dem Jahr 2013 war von 658.735 Geburten in 6.256 Fällen (0,95%) ein präkonzeptioneller Diabetes mellitus bekannt. Hierbei wurde nicht zwischen Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus differenziert (AQUA 2014).

In einer Studie aus England, Wales und Nordirland im Jahr 2006 waren unter insgesamt 2359 Schwangeren mit Diabetes mellitus 1707 Frauen an Typ 1 und 652 Frauen an Typ 2 erkrankt. In Bezug auf die ethnische Herkunft zeigte sich, dass die Patientinnen mit Typ 2 Diabetes

häufiger einer ethnischen Minderheit angehörten (Typ 2: 48,8%, Typ 1: 9,1%) und aus sozialen Brennpunkten stammten (Typ 2: 46,3%, Typ 1: 22,8%) (Macintosh et al. 2006). Eine Datenerhebung an 10 Lehrkrankenhäusern in Australien ergab einen Anteil an Schwangeren mit Diabetes mellitus Typ 2 von 55,0 % (McElduff et al. 2005).

Laut Expertengruppe wird der Anteil schwangerer Frauen mit Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland auf mindestens 20-30% geschätzt, wobei die Zahl der zu betreuenden Fälle stetig steigt (Kleinwechter et al. 2014).

2.3. Risiken bei Schwangerschaften mit Diabetes mellitus Typ 1 und 2

Ein Diabetes mellitus Typ 1 bzw. 2 birgt während der Schwangerschaft sowie peri- und postnatal, als auch langfristig Risiken für die Mutter und ihr Kind.

Erfreulicherweise konnte die Prognose durch ein gestiegenes Risikobewusstsein für Mutter und Kind, eine verbesserte medizinische Betreuung und intensive Behandlungsstrategien, mit dem Ziel der normoglykämischen Stoffwechseleinstellung der Mutter, drastisch verbessert werden. Dennoch haben Frauen mit einem Diabetes mellitus ein erhöhtes maternales und fetales Morbiditätsrisiko.

Die Zahl der Spontanaborte ist bei Schwangeren mit Diabetes mellitus deutlich höher, als bei Nicht-Diabetikerinnen. Ebenso ist das Risiko für Fehlbildungen der Feten erhöht (Nielsen et al. 2005, Hunger-Dathe et al. 2005). Zu den am häufigsten beobachteten Fehlbildungen zählen Anomalien des kardiovaskulären und urogenitalen Systems sowie Neuralrohrdefekte (Evers et al. 2004). Beides korreliert mit der Qualität der Stoffwechseleinstellung zum Zeitpunkt der Konzeption und während der Schwangerschaft (Rosenn et al. 1994). Trotz der Möglichkeit einer hochspezialisierten Behandlung von Frauen mit Diabetes mellitus während der Schwangerschaft, konnte das perinatal Outcome von stoffwechselgesunden Müttern noch nicht erreicht werden.

Bei Frauen mit Diabetes mellitus liegt das Risiko einer Gestationshypertonie/Präeklampsie im Vergleich zu Frauen mit normaler Glukosetoleranz deutlich höher (Garner et al. 1990).

Eine häufige Folgeerkrankung des Diabetes mellitus ist die diabetische Retinopathie. Studien haben gezeigt, dass sich diese durch eine Schwangerschaft entwickeln kann bzw. der Progress gefördert wird (Klein et al. 1990).

Die Infektanfälligkeit ist bei Schwangeren mit Diabetes mellitus erhöht, was wiederum eine vorzeitige Wehentätigkeit und Frühgeburt zur Folge haben kann.

Das erhöhte Risiko für Frühgeburten konnte in Studien nachgewiesen werden und steigt bei schlechter Stoffwechseleinstellung drastisch an (Jensen et al. 2004).

Die Kinder der Patientinnen mit prägravidem Diabetes mellitus sind häufiger Makrosom, was das erhöhte Risiko für eine Schulterdystokie der Feten sowie Geburtsverletzungen begründet. Es zeigt sich eine erhöhte Sectiorate bei Diabetikerinnen (Wylie et al. 2002, Evers et al. 2004).

Weitere häufige neonatale Komplikationen sind Hypoglykämie, Hyperbilirubinämie, Polyglobulie sowie Atemstörungen (Cordero et al. 1998).

Sowohl das Risiko für Totgeburten, als auch das Risiko eines postneonatalen Todes, ist bei Frauen mit Diabetes mellitus höher als bei stoffwechselgesunden Frauen. Ursache hierfür sind Fehlbildungen, Frühgeburtslichkeit sowie der Intrauterine Fruchttod und das respiratorische Atemnotsyndrom (Vaarasmaki et al. 2002).

Frauen mit Typ 2 Diabetes mellitus sind im Vergleich zu Frauen mit Typ 1 Diabetes mellitus bei Eintritt der Schwangerschaft älter und häufig über 30 Jahre alt. Ebenso sind diese Frauen häufiger adipös und an einer prägraviden chronischen Hypertonie erkrankt, so dass das Risikoprofil dieser Patientinnen häufig erhöht ist (Clausen et al. 2005, Cundy et al. 2000).

2.4. Therapieerfordernisse bei Schwangeren mit Diabetes mellitus Typ 1 und 2

Die Güte der Stoffwechseleinstellung perikonzeptionell und im gesamten Verlauf der Schwangerschaft ist richtungsweisend für den komplikationslosen Schwangerschaftsverlauf und die Geburt eines gesunden Kindes.

Ein bereits vor der Schwangerschaft bestehender Diabetes mellitus erfordert eine effektive Therapie zur optimalen Stoffwechseleinstellung. Diese Therapie umfasst, während einer solchen Hochrisiko-Schwangerschaft, eine enge Zusammenarbeit zwischen Diabetologen, Gynä-

kologen und Neonatologen. Bei Vorliegen von diabetischen Folgeerkrankungen sollten Augenärzte, Nephrologen und Ärzte anderer Fachgebiete hinzugezogen werden.

Ziel ist es, bereits präkonzeptionell eine normoglykämie Stoffwechseleinstellung für mindestens 3 Monate zu erreichen (Ray et al. 2001). Der HbA1c sollte hierbei nicht über 0,5-1,0% oberhalb des oberen Referenzgrenzwertes der verwendeten Labormethode liegen (Kleinwechter et al. 2014).

Die in Deutschland, insbesondere in den bis 2014 geltenden Leitlinien, favorisierten Blutglukosegrenzwerte nach Eintritt der Schwangerschaft betragen nüchtern und präprandial 3,3-5,0 mmol/l, eine Stunde nach Beginn der Mahlzeit unter 7,7 mmol/l und zwei Stunden postprandial unter 6,6 mmol/l (Kleinwechter et al. 2009).

Für die fetale Prognose sind vor allem die postprandial bestimmten Blutglukosewerte von Bedeutung, sodass anhand dieser die präprandiale Insulindosis angepasst werden sollte.

Aus jeweils 3 prä- und 3 postprandialen Werten lässt sich der Tagesmittelwert berechnen. Dieser sollte zwischen 4,7 mmol/l und 5,8 mmol/l liegen (Kleinwechter et al. 2009).

Bei unterschreiten der mittleren Blutglukose von 4,8 mmol/l steigt das Risiko für fetale Wachstumsretardierung (SGA). Bei überschreiten des Tagesmittelwertes von 5,8 mmol/l steigt wiederum das Risiko für eine makrosome Kindsentwicklung (LGA) (Langer et al. 1989). Diese Grenzbereiche wurden für den Gestationsdiabetes evaluiert, werden jedoch in den Empfehlungen der DDG auch auf den präkonzeptionell diagnostizierten Diabetes mellitus übertragen.

Es wird angeraten, den HbA1c-Wert alle 4-6 Wochen zu bestimmen, wobei dieser im Referenzbereich für Gesunde liegen sollte. Allerdings sollten individuelle Blutglukosezielwerte, entsprechend dem Hypoglykämierisiko der Schwangeren und unter Beachtung besonderer persönlicher Probleme sowie sozialen Lebensumständen, festgelegt werden. Die Qualität der Blutglukoseselbstmessung durch die Patientinnen sollte regelmäßig, mittels gerätespezifischer Kontrolllösungen, überprüft werden (Kleinwechter et al. 2014).

Die Insulintherapie stellt die Therapie der Wahl bei Schwangeren mit manifestem Diabetes mellitus dar. Hierbei stehen die intensivierte Insulintherapie (ICT), die Therapie mittels Insu-

linpumpe (CSII) sowie die konventionell intensivierte Therapieform zur Verfügung. ICT und CSII sind als gleichwertig anzusehen (Colquitt et al. 2004).

Während der Schwangerschaft ist die sich ändernde Insulinsensitivität zu beachten. Zu Beginn der Schwangerschaft (8.-15. SSW) kommt es zu einer Zunahme der Insulinsensitivität. Dies geht mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko einher, so dass in dieser Zeit eine vorsichtige Reduktion des Insulinbedarfs erfolgen sollte. In der zweiten Schwangerschaftshälfte kommt es dann zu einer zunehmenden Insulinresistenz, welche die Schwangere vor schweren Hypoglykämien bewahren soll. In Folge dessen steigt in diesem Zeitraum der Insulinbedarf um 50-100% an (Garcia-Patterson et al. 2010). Mit dem Eintreten der Geburt sinkt der Insulinbedarf abrupt ab. Peripartal wird aufgrund des hohen Glukoseverbrauchs nur noch kurzwirksames Insulin verabreicht. Nach der Geburt muss die Insulintherapie erneut individuell angepasst werden, wobei hier der präkonzeptionelle Insulinbedarf als Orientierung dient (Kleinwechter et al. 2014).

2.4.1. Geburtshilfliche Betreuung

Nach den Mutterschaftsrichtlinien sind 3 Ultraschalluntersuchungen in der Schwangerschaft vorgesehen. Bei einer Schwangerschaft mit prägravide manifestem Diabetes mellitus werden diese aktuell durch weitere regelmäßige biometrische Untersuchungen ergänzt, um fetale Wachstumsretardierungen und fetale Makrosomien frühzeitig zu erkennen. Neben der Untersuchung der körperlichen Integrität in der Frühschwangerschaft und einer differenzierten Organdiagnostik im 2. Trimenon erfolgt ab der 22. SSW, in 2- bis 4-wöchigen Abständen, eine Biometrie (Kleinwechter et al. 2014). Hierbei spielt zur Erfassung der fetalen Makrosomie der Abdomenumfang eine wichtige Rolle. Ein für das Gestationsalter zu großer Abdomenumfang, bei normalen Maßen für Kopf und Femur, spricht für eine makrosome Kindsentwicklung. Bei einem normalen Abdomenumfang hingegen lässt sich ein fetaler Hyperinsulinismus ausschließen (Kainer et al. 1997, Schaefer-Graf et al. 2003).

Vor der Entbindung wird die Erhebung des Schätzwichtes empfohlen. Allerdings sollte die Indikation zur primären Sectio eher zurückhaltend gestellt werden, da das Gewicht des Kindes häufig überschätzt wird (Bernstein und Catalano 1992).

In Deutschland sollen Schwangere mit Diabetes mellitus in einer Geburtsklinik mit Neonatologie entbinden (Kattner et al. 2011). Weiterhin soll die Entbindung in einem Perinatalzent-

rum mit ausreichend diabetologischer Erfahrung favorisiert werden. Angestrebt wird eine spontane vaginale Entbindung am Geburtstermin. Ein Diabetes mellitus allein rechtfertigt weder eine geplante Sectio noch eine vorzeitige Geburtseinleitung (Kleinwechter et al. 2014). Jedoch sollte wegen des erhöhten Risikos der Schulterdystokie, ab einem Schätzwert von über 4500g, eine primäre Sectio erwägt werden (Bulletins 2005).

Da das Risiko der diabetischen Fetopathie besteht, bedarf es einer intensiven, postpartalen, pädiatrischen Betreuung der Neugeborenen.

Typische Symptome der diabetischen Fetopathie sind Atemstörung, Hypoglykämie, Polyglobulie, Hypokalzämie sowie Hypomagnesiämie und Hyperbilirubinämie (Cordero et al. 1998). Aufgrund dessen wird in der Leitlinie ein konsequentes Anlegen bzw. die Frühfütterung innerhalb von 30 Minuten postpartal empfohlen. Weiterhin sollen regelmäßige Blutglukosebestimmungen erfolgen. Begonnen werden soll hiermit noch vor Verlegung aus dem Kreissaal. Zeigen sich bei drei aufeinanderfolgenden Messungen Werte über 2,5 mmol/l, kann auf nachfolgende Kontrollen verzichtet werden. Durch die Hebamme oder das Pflegepersonal soll eine regelmäßige Kontrolle auf Hypoglykämiesymptome des Neugeborenen erfolgen. Liegen die gemessenen Blutglukosewerte unter 2,0 bzw. 2,5 mmol/l wird eine rasche Intervention, in Form von Nahrung und bei Werten unter 1,7 mmol/l mit zusätzlicher intravenöser Glukosezufuhr, gefordert.

Die Frauen mit Diabetes mellitus sollen zum Stillen ihrer Kinder ermutigt werden (Kattner et al. 2011).

3. Problemstellung

Konnte bei Diabetes mellitus Typ 1 / Typ 2 die perinatale Mortalität auf das Niveau von stoffwechselgesunden Frauen abgesenkt werden, so besteht weiterhin ein erhöhtes Morbiditätsrisiko für Mutter und Kind.

Für Deutschland existieren keine aktuell publizierten Daten zur Therapieevaluation, bei Schwangeren mit präexsistentem Diabetes mellitus, bezüglich des Schwangerschaftsverlaufes und des perinatal Outcome in Abhängigkeit der Stoffwechseleinstellung und Therapieart der Mutter.

So galten in Deutschland bis 2014 generelle, streng niedrige Blutglukose-Therapieziele von nüchtern / präprandial 3,3-5,0 mmol/l, eine Stunde postprandial <7,7 mmol/l bzw. zwei Stunden postprandial <6,6 mmol/l und ein Tagesmittelwert <5,8 mmol/l (Kleinwechter et al. 2009). Eine ungezielte und zu strenge Blutglukoseeinstellung birgt die Gefahr einer unerwünscht hohen Rate an Wachstumsretardierungen und mütterlichen Hypoglykämien.

In der aktuellen Praxisempfehlung der DDG wird seit 2014 eine Range der mittleren mütterlichen Blutglukose von $\geq 5,0$ mmol/l bis $\leq 6,1$ mmol/l fokussiert. Dabei wird für die postprandiale Glukose kein generell gültiger Grenzbereich mehr aufgezeigt, jedoch auf eine Korrekturbedürftigkeit bei Postprandialwerten ab 11,0 mmol/l verwiesen (Kleinwechter et al. 2014). Neu ist, dass zur Therapiekontrolle zusätzlich ab der 24. SSW biometrische Untersuchungen des Feten per Ultraschall empfohlen werden, die im 2 – 4 wöchigen Intervall und bei Auffälligkeiten auch häufiger erfolgen sollen.

Ist für den Gestationsdiabetes die Therapieüberwachung der Stoffwechseleinstellung mit der Indikationsstellung für eine Insulintherapie mittels Fetalparameter in einer Studie belegt, so fehlen diese Daten für Frauen mit einem präexsistenten Diabetes mellitus (Kjos und Schaefer-Graf 2007, Bonomo et al. 2004, Schaefer-Graf et al. 2003).

Aus dieser offenen Datenlage wurde die Arbeitshypothese für diese Untersuchung erstellt: Kann bei Schwangeren mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 nachgewiesen werden, dass neben dem mütterlichen Glukosemonitoring eine zusätzliche Bewertung von sonographisch erhobenen Fetalparametern zu einer Reduktion von Schwangerschaftskomplikationen und einem verbessertem perinatal Outcome führt?

Zur Klärung der Arbeitshypothese wurden mehrere Problemstellungen untersucht:

1. In einem ersten Schritt sollte der Einfluss der Diabetesdauer, diabetischer Folgeerkrankungen und der Stoffwechseleinstellung, im gesamten Schwangerschaftsverlauf, auf Schwangerschaftskomplikationen und das perinatal Outcome evaluiert und insbesondere 2 Fragen beantwortet werden:
 - Lassen sich konkrete Zielbereiche für mütterliche Glukose- und HbA1c-Werte eruieren, die sicher mit der Geburt eines gesunden Kindes assoziiert sind?
 - Können klinische oder laborchemische Parameter detektiert werden, die mit Schwangerschaftskomplikationen und / oder mit einer erhöhten perinatalen Morbidität im Zusammenhang stehen?
2. In einem zweiten Schritt sollte geklärt werden, ob ab der 24. SSW eine 14-tägige biometrische Untersuchung des Feten per Ultraschall ein hilfreiches diagnostisches Mittel darstellt, um die mütterliche Stoffwechseleinstellung bei Diabetes mellitus zeitnah korrigieren, aber auch individuell anpassen und somit die Geburt eines gesunden AGA-Babies erreichen zu können. Zwei Hypothesen galt es dabei konkret zu untersuchen:
 - Kann die engmaschige Diagnostik des Feten sicher für eine therapeutische Intervention der mütterlichen Diabetestherapie herangezogen werden?
 - Können biometrische Fetalparameter helfen, individuelle Glukosezielwerte für die einzelne Schwangere zu finden, die zum einen eine makrosomale Kindsentwicklung, aber zum anderen auch eine fetale Wachstumsretardierung und das mütterliche Hypoglykämierisiko einer ungezielten und zu strengen Blutglukoseeinstellung reduzieren?
3. Ein letzter Schwerpunkt galt der Evaluation der Parameter des mütterlichen Glukosestoffwechsels und der Fetalsonographie hinsichtlich der prädiktiven Wertigkeit der Geburt eines LGA-Babies. Lassen sich allgemein gültige Grenzwerte, die im klinischen Alltag Anwendung finden können, auffinden?

4. Patienten und Methoden

Es handelt sich um eine Kohortenstudie mit der Kombination aus einer retrospektiven Datenerfassung und einer prospektiv angelegten Studie.

4.1. Studienkollektiv

In die Studie wurden Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ 1 bzw. 2 aufgenommen, die sich zwischen 1994 bis 2014 zur Mitbetreuung im Universitätsklinikum der Friedrich Schiller Universität Jena vorgestellt haben.

Es stellten sich insgesamt 217 Schwangere mit Diabetes mellitus Typ 1 (n=195) bzw. 2 (n=18) zur Mitbetreuung vor. Hiervon wurden 4 Patientinnen prospektiv ausgeschlossen, da diese nicht in der Universitätsklinik Jena entbunden wurden. In die Studie wurden somit 213 Mutter-Kind-Paare eingeschlossen.

Entsprechend des Therapiekonzeptes wurde das Studienkollektiv in 2 Subgruppen eingeteilt. In das erste Studienkollektiv müBG (n=99) wurden alle Patientinnen eingeschlossen, welche von Januar 1994 bis Dezember 2005 betreut und ausschließlich mittels Monitoring der mütterlichen Blutglukose überwacht und behandelt wurden. Eine Fetalsonographie war lediglich im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge erfolgt.

Die Datenerhebung erfolgte im müBG-Studienkollektiv ausschließlich retrospektiv durch Auswertung der archivierten Blutglukosetagebücher und der Dokumentation der elektronischen Patientenakte EMIL®.

Das zweite Studienkollektiv fUS (n=114) umfasste alle Patientinnen, die von Januar 2006 bis Dezember 2014 betreut wurden. Diese Patientinnen wurden zusätzlich zur Blutglukosemessung mittels fetalen Ultraschalls überwacht.

Bei der Untersuchung im fUS-Studienkollektiv handelte es sich um eine prospektiv angelegte Kohortenstudien nach klar definiertem Studienprotokoll.

Eine Patientin des Studienkollektivs mit fetalem Ultraschall war stationär sporadisch in Behandlung, bei persistierender Hyperglykämie und nicht Umsetzung einer regelmäßigen Insulintherapie. Anamnestisch war bei der Patientin eine kriminelle Vorgeschichte zu eruieren.

Das Kind dieser Mutter kam als Frühgeburt, in der 36. Schwangerschaftswoche, mit einem persistierenden Atriumseptumdefekt Grad 2 und Verdacht auf Aortenisthmusstenose auf die Welt. Diese Patientin wurde aufgrund der nicht sichtbaren und nicht beeinflussbaren Stoffwechselsituation aus dem Studienkollektiv fUS prospektiv ausgeschlossen.

Eine weitere Patientin des Studienkollektivs mit fetalem Ultraschall litt an einer Drogenabhängigkeit und wurde mittels Opiatsubstitution behandelt. Diese Patientin wurde ebenfalls, aufgrund der nicht beeinflussbaren Stoffwechselsituation, prospektiv ausgeschlossen. Das Kind dieser Patientin wurde in der 35. SSW geboren und war, bis auf eine respiratorische Anpassungsstörung, gesund (Abbildung 1).

Der Studieneinschluss erfolgte bei Erstkonsultation im Zentrum unabhängig vom Gestationszeitpunkt. Das positive Votum der Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena und das schriftliche Einverständnis zur Studienteilnahme lagen vor.

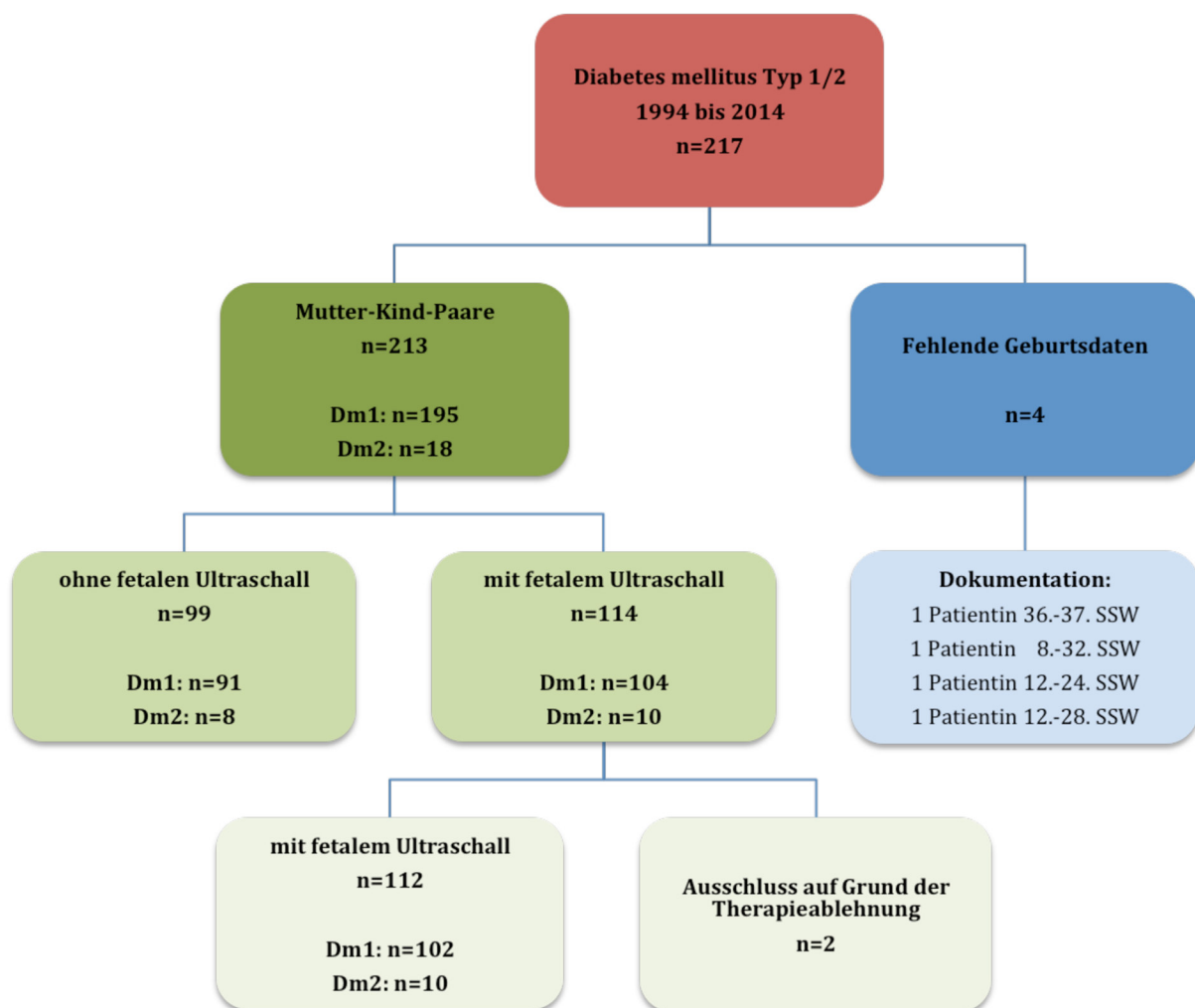


Abbildung 1: Studienkollektiv

4.2. Studienkollektive und Behandlungsablauf

Das Studienkollektiv müBG wurde von 1994 bis 2005 geführt. In diesem Studienkollektiv wurden in 2 wöchigen Abständen die mütterlichen Blutglukosewerte, durch Auslesen der Messgerätespeicher und Berechnung der mittleren Blutglukosespiegel (MBG) aus den im Tagebuch dokumentierten Messwerten, erfasst. Folgende Zielbereiche wurden im gesamten Schwangerschaftsverlauf angestrebt: MBG < 5,5 mmol/l (Mittelwert aus allen prä- und postprandial gemessenen Glukosespiegeln eines Tages), postprandial 1h < 7,7 mmol/l / 2h < 6,6 mmol/l.

Im Studienkollektiv fUS, welches von 2006 bis 2014 geführt wurde, erfolgte die Blutglukosemessung bis zur 20. SSW, wie im Studienkollektiv müBG beschrieben. Ab der 20. SSW erfolgte zur Ermittlung der fetalen Wachstumsparameter in 2 wöchigen Intervallen eine fetale Ultraschalluntersuchung. Bei dieser wurden folgende Wachstumsparameter des Kindes bestimmt:

- Abdomenumfang in mm
- Percentile des Abdomenumfangs
- Bauchhautdicke in mm
- Schätzwicht in g
- Percentile des Schätzwichtes

Im gesamten Schwangerschaftsverlauf wurde eine MBG < 6,2 mmol/l (Mittelwert aus allen prä- und 2h postprandial gemessenen Glukosespiegeln eines Tages) angestrebt.

Entsprechend des Fetalwachstums wurde das Therapieziel der mütterlichen MBG bei Dezele-
ration des fetalen AU um jeweils 0,5 mmol/l gelockert bzw. bei Akzeleration entsprechend abgesenkt.

Für die Stoffwechselevaluation und den Vergleich beider Studienkollektive wurde ab der 17. SSW aus allen ermittelten MBG das arithmetische Mittel für jeweils 4 Wochen berechnet.

4.2.1. Mütterliche Daten

Somatometrische Daten der Mutter

Bei der Erstkonsultation der Schwangeren in der Universitätsklinik Jena wurden folgende Daten bestimmt:

- Alter in Jahren,
- Vollendete SSW bei der Erstkonsultation,
- Körpergröße in m,
- Aktuelles Körpergewicht in kg,
- Aktueller arterieller Blutdruck in mmHg (Hypertonie wurde als arterieller Blutdruck $\geq 140/90$ mmHg definiert) sowie medikamentöse antihypertensive Therapie.

Bei der Erstkonsultation und bei jeder weiteren Konsultation wurde jeweils das aktuelle Gestationsalter in vollendeten SSW bestimmt.

Dem Mutterpass bzw. dem jeder Schwangeren ausgehändigtem anamnestischen Fragebogen wurden folgende Daten entnommen:

- Gravidität (inklusive der aktuellen Schwangerschaft), lag aktuell die dritte oder höhergradige Schwangerschaft vor, wurde dies als Multigravidität definiert,
- Parität, mehr als eine vorausgegangene Geburt wurde als Multiparität definiert,
- Gewicht vor der Schwangerschaft sowie das Gewicht im 1., 2. und 3. Trimenon in kg,
- Nikotin- oder Alkoholabusus während der Schwangerschaft.

Mit Hilfe der Entbindungsakte bzw. durch Befragung der Gynäkologen wurde das Gewicht vor der Entbindung sowie der Blutdruck im Wochenbett bestimmt.

Aus den vorhandenen Daten wurde der prägravide Body-Mass-Index (BMI) durch folgende Formel berechnet:

$$\text{BMI (kg/m}^2\text{)} = \text{Körpergewicht vor der Gravidität (kg)} / \text{Körpergröße (m)}^2$$

Entsprechend der WHO-Kriterien wurde der BMI ≥ 25 kg/m² klassifiziert in:

- Übergewicht: BMI 25,0 - 29,9 kg/m²,
- Adipositas Grad I: BMI 30,0 - 34,9 kg/m²,
- Adipositas Grad II: BMI 35,0 - 39,9
- Adipositas Grad III: BMI $\geq 40,0$ kg/m² (WHO 2000).

Die Gewichtszunahme während der Schwangerschaft wurde wie folgt analysiert:

Gewichtszunahme (kg) = Gewicht vor der Entbindung (kg) – Gewicht vor der Schwangerschaft (kg).

Stoffwechselspezifische Daten

Konsultationen erfolgten im 14-tägigen Intervall. Für diese Studie wurden die Daten in beiden Studienkollektiven wie folgt erfasst:

- Mittlere mütterliche Blutglukose pro Woche mit Berechnung des Mittelwertes für jeweils 2 Wochen.
- HbA1c bei Erstkonsultation und in vierwöchigen Abständen.

Bei Patientinnen mit fetalem Ultraschall wurden zusätzlich der mittlere Nüchternwert, der mittlere postprandiale, sowie der maximale und minimale Blutglukosewert der letzten 7 bzw. 14 Tage ermittelt. Bei Patientinnen, welche mindestens 6 Werte (3 prä- und 3 postprandial) pro Tag bestimmten, wurde der Mittelwert aus dem Taschenreflektometer verwendet, welcher sich auf die Messungen der letzten 14 Tage bezieht. Führt die Schwangere nur einmal pro Woche ein Tagesprofil durch, so wurde der Mittelwert dieser 6 (3 prä-, 3 postprandial) Blutglukosewerte verwendet.

Zur Beurteilung der Therapie wurde die maximale Insulindosis in IE und die gewichtsadaptierte maximale Insulindosis in IE/kg KG während der Schwangerschaft erfasst.

Die maximale Insulindosis pro kg Körpergewicht in der Schwangerschaft wurde folgendermaßen berechnet:

Maximale Insulindosis pro kg Körpergewicht (IE/kg KG) = maximale Insulindosis (IE)/ Gewicht im 3. Trimenon (kg).

Das Gewicht im 3. Trimenon wurde in der Regel um die 34. SSW erfasst. Erfahrungsgemäß liegt in dieser Zeit auch die maximale Insulinresistenz und somit der maximale Insulinbedarf vor.

Diabetesassoziierte Risikofaktoren

Durch gezielte Anamneseerhebung wurden im Rahmen der Erstvorstellung am Universitätsklinikum Jena folgende Risikofaktoren dokumentiert:

- Familiäre Diabetesbelastung bei Verwandten 1. Grades (Eltern, Geschwister) oder 2. Grades (Großeltern) inklusive des jeweiligen Diabetestyps,
- Geburt eines Kindes mit einem Geburtsgewicht < 2500 g oder mit einem Geburtsgewicht > 4000 g in einer vorausgegangenen Schwangerschaft,
- Aborte, Abruptiones sowie Früh- und Totgeburten in einer vorausgegangenen Schwangerschaft.

Schwangerschaftskomplikationen

Die aktuelle Schwangerschaft wurde auf Vorliegen einer der folgenden Schwangerschaftskomplikationen analysiert:

- vorzeitige Wehentätigkeit, welche als Dokumentation einer regelmäßigen Wehentätigkeit vor der vollendeten 37. SSW definiert wurde,
- Cervixinsuffizienz,
- Frühgeburt: Entbindung vor der vollendeten 37. SSW,
- gestationsinduzierte Hypertonie,
- Präeklampsie: Hypertonie (> 140/90 mmHg) und Proteinurie (> 300mg/l in 24h) jenseits der 20. SSW,
Eklampsie: Auftreten von tonisch-klonischen Krämpfen bei präeklampsischen Patientinnen, die keiner anderen Ursache zugeordnet werden konnten,
- Harnwegsinfektion: nachgewiesene pathologische Keimzahl im Urin > 10⁵ Keime/ml und Notwendigkeit einer antibiotischen Therapie,
- Abort: spontan oder induziert.

Die Daten zum Entbindungsmodus (Spontangeburt, primäre / sekundäre Sectio caesaria, Forceps- oder Vakuumextraktion), der Geburtsverlauf sowie der Wochenbettverlauf und die Dauer des postpartalen Klinikaufenthaltes wurden mit Hilfe der geburtshilflichen Dokumentation der Entbindungsklinik erfasst.

Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus

Zur Erfassung einer diabetischen Retinopathie erfolgten regelmäßige augenärztliche Konsultationen. Die ophthalmologischen Fundusuntersuchungen fanden vor der Indexgravidität, im 1.-2. Trimenon sowie vor der Entbindung statt.

Die Diagnose bzw. Beurteilung des Schweregrades einer diabetischen Neuropathie erfolgte mit Hilfe des Neuropathie Symptom Score (NSS), sowie des Neuropathie Defizit Scores (NDS). Der NSS vergibt Punkte für die Art der Symptome, deren Lokalisation, Exzerbation sowie für die Besserung der Symptome beim gehen/steht/sitzen. Nach dem NDS werden Punkte vergeben für die Stärke des Achillessehnenreflexes und die Vibrations-, Schmerz und Temperaturempfindung. Hierbei gelten folgende Minimalkriterien für die Diagnose:

- mäßig ausgeprägte neuropathische Defizite (NDS 6 – 8 Punkte) mit oder ohne Beschwerden oder
- leichte neuropathische Defizite (NDS 3 – 5 Punkte) mit mäßig ausgeprägten Beschwerden (NSS 5 – 6 Punkte) (Khan et al. 2012).

Zur Diagnose bzw. Stadieneinteilung der diabetischen Nephropathie wurden die Kriterien der Kidney Disease Outcomes Quality Initiativ (KDOQI) herangezogen:

- Stadium 1: $GFR \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$
- Stadium 2: $GFR 60\text{-}89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$
- Stadium 3: $GFR 30\text{-}59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$
- Stadium 4: $GFR 15\text{-}29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$
- Stadium 5: $GFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (Patel et al. 2002).

4.2.2. Kindliche Daten

Die Daten der Neugeborenen wurden durch Einsichtnahme in die geburtshilfliche Dokumentation der jeweiligen Entbindungsklinik erfasst. Bei Verlegung in die Kinderklinik wurden die Dauer und der Grund des Aufenthaltes sowie die stoffwechselspezifischen Daten der neonatologischen Akte entnommen.

Fetale Ultraschallmessungen

Bei der Erstvorstellung an der Universitätsklinik Jena sowie bei jeder der 14-tägigen Konsultationen wurden die fetalen biometrischen Daten sonographisch bestimmt. Erfolgte die Konsultation an der Universitätsklinik aus stoffwechselspezifischen Gründen bereits nach einer Woche, wurde bei dieser Konsultation auf eine sonographische Untersuchung verzichtet. Bei niedrig normalen Blutglukosewerten und unauffälligem Schwangerschaftsverlauf erfolgten in Ausnahmefällen die Vorstellungen am Universitätsklinikum und damit auch die sonographischen fetalen Messungen in drei- bis vierwöchigen Abständen.

Dabei wurden folgende biometrische Daten erfasst:

- der fetale Abdomenumfang in mm,
- die Percentile des Abdomenumfangs,
- das fetale Schätzwicht in g,
- die Percentile des Schätzwichtes sowie
- die fetale Bauchhautdicke in mm.

Somatometrische Daten des Kindes

Der geburtshilflichen Dokumentation der jeweiligen Entbindungsklinik wurden folgende kindliche Daten entnommen:

- Größe des Kindes bei der Geburt in cm,
- Geburtsgewicht in g,
- Geschlecht des Kindes,
- Gestationsalter bei Geburt in vollendeten Schwangerschaftswochen.

Unter Verwendung des Geburtsgewichtes, des Geschlechtes und der Schwangerschaftswoche bei der Entbindung wurde die Percentile des Geburtsgewichtes nach VOIGT bestimmt. Dabei wurden Kinder mit einem Geburtsgewicht unter der 10. Percentile als „small for gestational age“ (SGA), Kinder mit einem Geburtsgewicht zwischen der 10. und der 90. Percentile als „appropriate for gestational age“ (AGA) und Kinder mit einem Geburtsgewicht oberhalb der 90. Percentile als „large for gestational age“ (LGA) bezeichnet (Voigt et al. 2011). Kinder, deren Geburtsgewicht \geq der 95. Percentile lag, wurden als Makrosom bezeichnet.

Der Ponderalindex (PI) wird zur Unterscheidung zwischen symmetrischer und asymmetrischer Wachstumsretardierung der Kinder eingesetzt und wie folgt berechnet:

$$\text{PI} = (\text{Geburtsgewicht in g} / (\text{Länge in cm}^3)) * 100$$

Als symmetrisch gewachsenes und gesundes Neugeborenes werden Kinder mit einem PI von $>2,32$ bezeichnet (Reinhardt et al. 2014).

Perinatale Überwachungsparameter

Während des Geburtsverlaufs wurde in der jeweiligen Entbindungsklinik die Vitalität des Kindes, fortlaufend durch das Schreiben eines Cardiotokogrammes (CTG), überwacht.

Unmittelbar nach der Entbindung erfolgte die Bestimmung des arteriellen Nabelschnur-pH-Wertes zur Überwachung des fetalen Säure-Basen-Status und zum Ausschluss einer fetalen Azidose. Bei ambulanter Entbindung (zu Hause oder im Geburtshaus) wurde der Nabelschnur-pH-Wert nicht bestimmt.

Zur Beurteilung der postnatalen Adaptation des Kindes wurde eine Minute, fünf und zehn Minuten nach der Geburt der APGAR-Wert erhoben, der die 5 Parameter Atmung, Puls, Grundtonus der Muskulatur, Aussehen (Hautfarbe) und Reflexauslösbarkeit des Neugeborenen bewertet. Bei jedem Item konnten 0 bis 2 Punkte vergeben werden, sodass die Maximalpunktzahl 10 betrug (Apgar 1953). APGAR-Werte unter 5 Punkten wurden als Asphyxie bezeichnet. Die Asphyxierate wurde nach 1, 5 und 10 Minuten erfasst. Außerdem wurde die Gesamtasphyxierate, das heißt ein APGAR-Wert unter 5 Punkten zu jeglichem Zeitpunkt nach der Geburt, beurteilt.

Im klinischen Verlauf wurden folgende neonatale Morbiditätskriterien eruiert:

- respiratorische Adaptationsstörungen
- Fehlbildungen
- Geburtsverletzung
- Hypoglykämien, Hypokalzämien und Hyperbilirubinämien.

Die Diagnosestellung einer Fehlbildung, eines Geburtstraumas oder einer respiratorischen Anpassungsstörung erfolgte durch den betreuenden Arzt der jeweiligen Klinik. Die Bestimmung der Stoffwechselfparameter und Elektrolyte (Glukose, Bilirubin, Kalzium) geschah indikationsbezogen bei symptomatischer Stoffwechselimbalance des Neugeborenen.

4.3. Labormethoden

4.3.1. Mütterliche Laborparameter

Bestimmung der Blutglukose

In der Sprechstunde der Universitätsklinik Jena erfolgte die Analyse der Blutglukosekonzentration mit Hilfe des automatischen Analysators Super GL Ambulance (Dr. Müller Gerätebau GmbH, Freital). Das Messprinzip beruht auf einem enzymatisch-amperometrischen Verfahren.

Zur Blutglukose-Selbstkontrolle wurden die Taschenreflektometer verwendet (bis Dezember 2005 vollblutkalibriert; ab Januar 2006 plasmakalibriert). Die Bestimmung der Blutglukosekonzentration basiert ebenfalls auf einem enzymatisch-amperometrischen Messprinzip.

Die Kontrolle der Vollständigkeit der Tagebucheinträge erfolgte durch Abrufen der im Messgerät gespeicherten Blutglukosewerte bzw. durch elektronisches Auslesen der Messgerätespeicher.

Die Messgenauigkeit der Taschenreflektometer wurde zu jeder Konsultation durch eine Parallelmessung mittels Super GL Ambulance-Gerät überprüft. Die Kalibration auf Vollblut bzw. Plasma wurde dabei beachtet.

Bestimmung des HbA1c

1994-2005

Die Messung des Anteiles des glykosylierten Hämoglobins A1c erfolgte von 1994 - 2005 unter Anwendung einer High performance liquid chromatography (HPLC) mittels 3 verschiedener Analyser und Normbereiche:

- DIAMAT[®] (BIO-RAD Laboratories GmbH, München): Referenzbereich 4,4 - 5,9%, Mittelwert 5,1%
- DCA 2000[®] Analyser (BAYER Diagnostics GmbH, München): Referenzbereich 4,7 - 6,2 %, Mittelwert 5,47 %
- TOSOH Glykohämoglobin-Analyser HLC-723 GHbV (TOSOH CORPORATION, Tokio, Japan,): Referenzbereich 4,58 - 5,90 %; Mittelwert 5,24 %.

2005-2014

Die Bestimmung des glykosylierten Hämoglobins A1c erfolgte mit dem TOSOH Glykohämoglobin-Analyser HLC-723 GHbV (TOSOH CORPORATION, Tokio, Japan) unter Anwendung einer High performance liquid chromatography (HPLC). Der Normbereich liegt zwischen 5,0-6,2%. Das entspricht einem Mittelwert von $5,55\% \pm 2 \text{ SD}$.

Zur Vergleichbarkeit wurden die HbA1c-Werte vor 2005 auf den Normbereich des TOSOH Glykohämoglobin-Analyser HLC-723 GHbV (Mittelwert von $5,55\% \pm 2 \text{ SD}$) normiert; d. h., alle in dieser Arbeit aufgezeigten HbA1c-Absolutwerte beziehen sich auf einen Normbereich von zwischen 5,0-6,2%.

4.3.2. Kindliche Laborparameter

Bestimmung der Blutglukose

Auf der Wöchnerinnenstation wurde die Blutglukose der Neugeborenen im kapillären Vollblut mit dem HaemoCue Glucose 201 DM Analyzer (HaemoCue AG, Wetzikon, Schweiz) bestimmt. Das Messverfahren basiert auf der Transmissionsphotometrie.

Bei Neugeborenen, welche auf die Neonatologie verlegt wurden, erfolgte die Messung der Blutglukose im heparinisiertem Vollblut mit dem ABL 800 Flex (Radiometer GmbH, Kopenhagen, Dänemark).

Als Hypoglykämie wurde ein Blutglukosespiegel $< 1,7$ mmol/l in den ersten 72 Stunden bzw. $< 2,2$ mmol/l ab 72 Stunden post natum definiert.

Bestimmung des arteriellen Nabelschnur-pH-Wertes

Die Analyse des arteriellen Nabelschnur-pH-Wertes erfolgte sofort nach der Geburt im Kreißsaal mit dem Blutgasanalysator ABL 800 Flex der Firma Radiometer GmbH (Kopenhagen, Dänemark). Nabelschnurarterien-pH-Werte von 7,11 bis 7,19 wurden als Präazidose und Werte $\leq 7,10$ als Azidose definiert.

Bestimmung des Kalziums

Das Gesamtkalzium der Neugeborenen wurde im Zentrallabor des Universitätsklinikums der FSU Jena mit dem klinisch-chemischen Analyseautomaten ARCHITECT c8000 (Abott GmbH & Co. KG, Wiesbaden), unter Nutzung eines komplexometrischen Verfahrens, bestimmt. Das Testprinzip beruht auf der Reaktion des Kalziums mit dem Arsenazo-III-Farbstoff, wobei in saurer Lösung ein blauer Komplex gebildet wird. Die entstandene Farbe wird bei 660 nm gemessen und ist proportional zur Kalziumkonzentration in der Probe. Der Referenzbereich liegt bei 1,96 – 2,66 mmol/l.

Bestimmung des Bilirubins

Zur Bestimmung der Bilirubinkonzentration der Neugeborenen wurden sowohl das Neugeborenenbilirubin als auch das Gesamtbilirubin verwendet. Beide Messungen erfolgten am klinisch-chemischen Analyseautomaten ARCHITECT c8000 (Abott GmbH & Co. KG, Wiesbaden).

Das Prinzip der Neugeborenenbilirubinbestimmung besteht in einer Direkt-Photometrie. Dabei wird die Tatsache genutzt, dass Bilirubin und Hämoglobin Licht bei 444 nm absorbieren, jedoch nur Hämoglobin auch Licht bei 572 nm absorbiert. Aus der Differenz der gemessenen Extinktionswerte wird die Bilirubinkonzentration berechnet. Der Normbereich ist abhängig vom Alter des Neugeborenen und beträgt am 2. Lebenstag 0 – 130 $\mu\text{mol/l}$, am 3. Lebenstag 0 – 165 $\mu\text{mol/l}$ und ab dem 4. Lebenstag 0 – 200 $\mu\text{mol/l}$.

Das Gesamtbilirubin wurde mit der DPD-Methode bestimmt. Hierbei wird zunächst das unkonjugierte Bilirubin mit Hilfe eines Netzmittels freigesetzt und anschließend das Gesamtbilirubin mit einer Azoaminverbindung zum Azobilirubin gekoppelt. Durch Azobilirubin wird die Extinktion bei 548 nm erhöht. Diese Zunahme ist proportional zur Konzentration des Gesamtbilirubins. Die Normalwerte sind ebenfalls altersabhängig und betragen am 1. Lebenstag $< 102,6 \mu\text{mol/l}$, am 2. Lebenstag $< 171,0 \mu\text{mol/l}$, am 3. – 5. Lebenstag $205,2 \mu\text{mol/l}$ und ab dem 7. Lebenstag $< 171,0 \mu\text{mol/l}$.

Bilirubinkonzentrationen oberhalb der jeweiligen alters- und methodenabhängigen Normwerte wurden als Hyperbilirubinämie definiert.

4.4. Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte computergestützt mit SPSS für Windows Version 22.0 (Statistical Package for Social Science®, Inc. Chicago, IL, USA). Normalverteilte Werte wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung ($\bar{x} \pm s$), nicht-normalverteilte Werte als Median [Minimum - Maximum] angeben.

Mittelwerte unabhängiger Stichproben wurden mittels des zweiseitigen T-Tests für unabhängige Stichproben verglichen. Unterschiede bei der Häufigkeitsverteilung wurden mit dem Chi-Quadrat-Test oder dem Fishers Exact-Test untersucht.

Die Beurteilung der Qualität von möglichen Prognosefaktoren sowie die Bestimmung von Grenzwerten erfolgte mittels ROC Kurve. Ab einer „Area under the Curve“ (AUC) $> 0,5$ spricht man von einem signifikanten Prädiktor. Je größer die AUC ist, desto höher ist auch die prädiktive Wertigkeit.

Als statistisch signifikant wurde eine zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ als signifikant, $p < 0,01$ als sehr signifikant und $p < 0,001$ als hoch signifikant angenommen.

5. Ergebnisse

5.1. Gesamtstudienkollektiv (n=217): Mütterliche Charakteristik

5.1.1. Somatometrische Daten

Frauen des Studienkollektivs waren bei Erstvorstellung in der Indexgravidität im Mittel $28,5 \pm 5,1$ Jahre [16-44] alt. Der mittlere prägravide BMI betrug $25,2 \pm 5,0$ kg/m² [18,3-43,2]. Die Frauen nahmen während der Gravidität im Mittel $14,9 \pm 5,8$ kg [2,0-31,2] an Gewicht zu. Der systolische Blutdruck lag vor der Schwangerschaft im Durchschnitt bei 123 ± 14 mmHg [93-168], der diastolische Blutdruck bei 76 ± 10 mmHg [52-107]. Bei Erstkonsultation der Frauen in der Indexschwangerschaft, an der Universitätsklinik Jena, betrug die mittlere Diabetesdauer $13,8 \pm 8,0$ Jahre [0-37]. Die Erstkonsultation der Schwangeren erfolgte im Mittel in der $12,1 \pm 8,1$ SSW [3-37].

6,9 % (n=15) der Schwangeren gaben eine Frühgeburt und 3,7 % (n=8) eine Totgeburt in einer vorherigen Schwangerschaften an. In der weiteren Anamnese berichteten 18,1 % (n=39) der Patientinnen über vorausgegangene Aborte und 0,5 % (n=1) über eine vorherige extrauterine Gravidität. 7,4 % (n=16) der Frauen gebaren bereits zuvor ein Kind mit Geburtsgewicht >4000g und 3,2 % (n=7) ein Kind mit Geburtsgewicht < 2500g.

Die familiäre Diabetesbelastung betrug 23,0 % (n=50) bei Familienangehörigen 1. Grades sowie 7,8 % (n=17) bei Familienangehörigen 1. und 2. Grades. 10,6 % (n=23) der Schwangeren gaben an, während der Schwangerschaft zu rauchen, 10,1 % (n=22) gaben an, aufgrund der Gravidität mit dem Rauchen aufgehört zu haben. 0,5 % (n=1) der Frauen erteilten keine Auskunft bezüglich des Rauchens in der Schwangerschaft.

Hinsichtlich des Alters bei Erstkonsultation ($28,2 \pm 4,9$ vs. $31,4 \pm 5,8$ Jahre; $p < 0,05$), dem BMI vor der Gravidität ($24,6 \pm 4,1$ vs. $32,4 \pm 7,6$ kg/m²; $p < 0,001$), und dem systolischen (121 ± 13 vs. 140 ± 13 mmHg; $p < 0,001$) bzw. diastolischen Blutdruck (76 ± 10 vs. 86 ± 13 mmHg; $p < 0,001$) zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Patientinnen mit Dm1 vs. Dm2. Ebenso unterschieden sich die Diabetesdauer ($14,6 \pm 7,8$ vs. $4,7 \pm 4,0$ Jahre; $p < 0,001$), das Auftreten von Frühgeburten (5,5 vs. 22,2 %; $p < 0,01$), Aborten (16,6 vs. 33,3 %; $p < 0,01$), makrosomen (6,0 vs. 22,2 %; $p < 0,05$) und SGA-Kindern (1,5 vs. 22,2 %; $p < 0,001$) in vorherigen Schwangerschaften zwischen den Frauen mit Dm1 vs. Dm2 signifikant voneinander. In Bezug auf die familiäre Diabetesbelastung zeigten sich ebenfalls signifikante Unterschiede im Vergleich Dm1 vs. Dm2 (Tabelle 1).

Tabelle 1: Somatometrische und anamnestische Daten des Studienkollektivs in Abhängigkeit vom Diabetestyp

	Gesamt n=217 % (n)	Dm1 n=199 % (n)	Dm2 n=18 % (n)	Signifikanz (Dm1 vs. Dm2)
Alter bei Erstkonsultation (Jahre)	28,5 ± 5,1 [16,0-44,0]	28,2 ± 4,9 [16,0-44,0]	31,4 ± 5,8 [21-41]	p<0,05
BMI vor Gravidität (kg/m²)	25,2 ± 5,0 [18,3-43,2]	24,6 ± 4,1 [18,3-41,7]	32,4 ± 7,6 [20,3-43,2]	p<0,001
Gewichtszunahme in Gravidität (kg)	14,9 ± 5,8 [2,0-31,2]	15,1 ± 5,8 [2,0-31,2]	12,9 ± 5,3 [4,0-22,1]	n.s.
systolischer Blutdruck vor Gravidität (mmHg)*	123 ± 14 [93-168]	121 ± 13 [93-168]	140 ± 13 [120-161]	p<0,001
diastolischer Blutdruck vor Gravidität (mmHg)*	76 ± 10 [52-107]	76 ± 10 [52-106]	86 ± 13 [65-107]	p<0,001
Diabetesdauer bei Erstkonsultation (Jahre)	13,8 ± 8,0 [0-37]	14,6 ± 7,8 [0-37]	4,7 ± 4,0 [0-14]	p<0,001
1. Konsultation in Schwangerschaft (SSW)	12,1 ± 8,1 [3-37]	11,9 ± 7,9 [3-37]	14,1 ± 9,9 [4-36]	n.s.
Geburtshilfliche Anamnese (vorausgegangene Schwangerschaften)				
Frühgeburt	6,9 (15)	5,5 (11)	22,2 (4)	p<0,01
Totgeburt	3,7 (8)	3,5 (7)	5,6 (1)	n.s.
Aborte	18,1 (39)	16,6 (33)	33,3 (6)	n.s.
extrauterine Gravidität	0,5 (1)	0,5 (1)	0,0 (0)	n.s.
Geburten >4000g (makrosomes Kind)	7,4 (16)	6,0 (12)	22,2 (4)	p<0,05
Geburten <2500g (small for gestational age)	3,2 (7)	1,5 (3)	22,2 (4)	p<0,001
Familiäre Diabetesbelastung				
Verwandte 1. Grades	23,0 (50)	14,1 (28)	27,8 (5)	p<0,05
Verwandte 1. und 2. Grades	7,8 (17)	6,5 (13)	22,2 (4)	p<0,05
Nikotin in Schwangerschaft				
ja	10,6 (23)	10,6 (21)	11,1 (2)	n.s.
aufgehört	10,1 (22)	10,1 (20)	11,1 (2)	n.s.
nicht beantwortet	0,5 (1)	0,5 (1)	0,0 (0)	n.s.

* fehlende Angaben bei 23 Patientinnen

Die 213 Frauen mit Diabetes mellitus Typ 1, die im Zentrum Jena entbunden wurden, zeigten keine Unterschiede, im Vergleich zu den 4 Frauen, die nicht bis zur Entbindung in Jena in Betreuung blieben, hinsichtlich Diabetesdauer ($13,8 \pm 8,1$ vs. $12,3 \pm 6,1$ Jahre, n. s.), Alter ($28,6 \pm 5,0$ vs. $24,8 \pm 4,2$ Jahre, n. s.), Blutdruck vor der Gravidität (systolisch: 123 ± 14 vs. 114 ± 8 mmHg, diastolisch: 76 ± 10 vs. 76 ± 4 mmHg, n. s.), BMI ($25,2 \pm 5,0$ vs. $24,9 \pm 6,2$ kg/m², n. s.), prägravidier Diabetologenkonsultation ($9,3 \pm 8,9$ vs. $14,0 \pm 2,8$ Wochen, n. s.), Schwangerschaftswoche der ersten Konsultation ($12,1 \pm 8,2$ vs. $10,0 \pm 3,2$ SSW, n. s.) und Gewichtszunahme während der Schwangerschaft ($14,9 \pm 5,8$ vs. $15,4 \pm 5,7$ kg, n.s.). Jedoch lagen die 4 Frauen mit Geburt außerhalb der Universität mit dem HbA1c sowohl vor der Gra-

vidität ($8,0 \pm 1,6 \%$ vs. $9,8 \pm 2,0 \%$, $p < 0,05$), als auch bei Erstkonsultation ($7,6 \pm 1,6 \%$ vs. $9,6 \pm 2,3 \%$, $p < 0,05$) signifikant höher (Tabelle 2).

Tabelle 2: Klinische Daten der Frauen mit Geburt in Jena vs. Geburt nicht in Jena

	Entbindung Uniklinik Jena (n=213)	Entbindung NICHT Uniklinik Jena (n=4)	Signifikanz
Alter bei Erstkonsultation (Jahre)	$28,6 \pm 5,0$	$24,8 \pm 4,2$	n.s.
BMI vor Gravidität (kg/m^2)	$25,2 \pm 5,0$	$24,9 \pm 6,2$	n.s.
Gewichtszunahme in Gravidität (kg)	$14,9 \pm 5,8$	$15,4 \pm 5,7$	n.s.
systolischer Blutdruck vor Gravidität (mmHg)	123 ± 14	114 ± 8	n.s.
diastolischer Blutdruck vor Gravidität (mmHg)	76 ± 10	76 ± 4	n.s.
Diabetesdauer bei Erstkonsultation (Jahre)	$13,8 \pm 8,1$	$12,3 \pm 6,1$	n.s.
Diabetologenkonsultation vor Gravidität (Wochen)	$9,3 \pm 8,9$	$14,0 \pm 2,8$	n.s.
1. Konsultation in Schwangerschaft (SSW)	$12,1 \pm 8,2$	$10,0 \pm 3,2$	n.s.
HbA1c vor der Gravidität (%)	$8,0 \pm 1,6$	$9,8 \pm 2,0$	$p < 0,05$
HbA1c bei Erstkonsultation (%)	$7,6 \pm 1,6$	$9,6 \pm 2,3$	$p < 0,05$

Bei 6,5 % (n=14) der Patientinnen lag der HbA1c vor Entbindung noch $\geq 8,0\%$ und zeigte eine eindeutig chronisch hyperglykämie Stoffwechsellaage an.

Im Vergleich der somatometrischen und anamnestischen Daten von Frauen mit $\text{HbA1c} \geq 8,0 \%$ bzw. $< 8,0\%$ vor der Entbindung zeigte sich kein Unterschied bezüglich des Alters bei Erstkonsultation ($27,2 \pm 6,1$ vs. $28,7 \pm 5,0$ Jahre, n.s.), der Gewichtszunahme in der Indexgravidität ($12,1 \pm 6,9$ vs. $15,1 \pm 5,7$ kg, n.s.), dem systolischen (122 ± 12 vs. 123 ± 14 mmHg, n.s.) und diastolischen (74 ± 12 vs. 76 ± 10 mmHg, n.s.) Blutdruck vor der Schwangerschaft, sowie der Diabetesdauer bei Erstkonsultation ($15,3 \pm 7,2$ vs. $13,7 \pm 8,2$ Jahre, n.s.). Jedoch wiesen die Patientinnen mit einem $\text{HbA1c} \geq 8,0\%$ vor der Entbindung einen signifikant niedrigeren prägravid BMI ($21,9 \pm 2,9$ vs. $25,4 \pm 5,0$ kg/m^2 , $p < 0,05$) auf und konsultierten die Spezialprechstunde signifikant später in der Schwangerschaft ($17,8 \pm 12,3$ vs. $11,8 \pm 7,7$ SSW, $p < 0,01$), im Vergleich zu Patientinnen mit einem $\text{HbA1c} < 8,0\%$ vor der Entbindung. Ebenfalls lagen diese Patientinnen bereits vor der Indexgravidität ($10,3 \pm 1,5$ vs. $7,8 \pm 1,4 \%$, $p < 0,001$) und bei Erstkonsultation ($9,9 \pm 1,1$ vs. $7,4 \pm 1,4 \%$, $p < 0,001$) mit dem HbA1c im hyperglykämischen Bereich.

Bezüglich des Schulabschlusses zeigte sich bei Patientinnen mit HbA1c $\geq 8,0\%$ vs. $< 8,0\%$ in der Tendenz ein geringerer Abschluss (Hauptschulabschluss oder weniger: 21,4 vs. 9,7%, n.s.; Realschulabschluss oder Abitur: 78,6 vs. 90,3%, n.s.), zudem waren sie signifikant häufiger vor der Gravidität arbeitslos (35,7 vs. 11,7%, $p < 0,05$) (Tabelle 3).

Tabelle 3: Somatometrische und anamnestische Daten der Frauen mit HbA1c $\geq 8,0\%$ vor Entbindung vs. Frauen mit HbA1c $< 8,0\%$ vor Entbindung

	Patientinnen mit HbA1c vor Entbindung $\geq 8,0\%$ (n=14) % (n)	Patientinnen mit HbA1c vor Entbindung $< 8,0\%$ (n=196) % (n)	Signifikanz
Alter bei Erstkonsultation (Jahre)	27,2 \pm 6,1 [17-40]	28,7 \pm 5,0 [16-44]	n.s.
BMI vor Gravidität (kg/m ²)	21,9 \pm 2,9 [19,2-29,2]	25,4 \pm 5,0 [18,3-43,2]	$p < 0,05$
Gewichtszunahme in Gravidität (kg)*	12,1 \pm 6,9 [2,0-23,0]	15,1 \pm 5,7 [2,6-31,2]	n.s.
systolischer Blutdruck vor Gravidität (mmHg)**	122 \pm 12 [100-140]	123 \pm 14 [93-168]	n.s.
diastolischer Blutdruck vor Gravidität (mmHg)**	74 \pm 12 [56-98]	76 \pm 10 [52-107]	n.s.
Diabetesdauer bei Erstkonsultation (Jahre)	15,3 \pm 7,2 [3-24]	13,7 \pm 8,2 [0-37]	n.s.
1. Konsultation in Schwangerschaft (SSW)	17,8 \pm 12,3 [5-36]	11,8 \pm 7,7 [3-37]	$p < 0,01$
HbA1c vor Gravidität (%)***	10,3 \pm 1,5 [8,1-13,2]	7,8 \pm 1,4 [4,1-11,9]	$p < 0,001$
HbA1c bei Erstkonsultation (%)	9,9 \pm 1,1 [8,1-12,3]	7,4 \pm 1,4 [8,1-13,2]	$p < 0,001$
Schulabschluss			
Hauptschulabschluss oder weniger	21,4 (3)	9,7 (19)	n.s.
Realschulabschluss/Abitur	78,6 (11)	90,3 (177)	n.s.
Arbeitslosigkeit	35,7 (5)	11,7 (23)	$p < 0,05$

* Fehlende Daten bei 11 Patientinnen

** Fehlende Daten bei 26 Patientinnen

*** Fehlende Daten bei 32 Patientinnen

5.1.2. Anamnestische Risikofaktoren

Die Anamnese zum Sozialstatus zeigte, dass 4,2 % (n=9) der Patientinnen keinen Schulabschluss, 6,1 % (n=13) einen Hauptschulabschluss, 61,5 % (n=131) einen Realschulabschluss und 28,2 % (n=60) das Abitur absolvierten. Darüber hinaus bestand bei 13,1 % (n=28) der Schwangeren aktuell eine Arbeitslosigkeit (Tabelle 4).

Tabelle 4: Sozialstatus des Studienkollektivs

	Häufigkeit (n=213) % (n)
Schulabschluss	
kein Abschluss	4,2 (9)
9. Klasse	6,1 (13)
10. Klasse	61,5 (131)
Abitur	28,2 (60)
Arbeitslosigkeit *	13,1 (28)

*21 Patientinnen waren Hausfrau / Mutter / EU-Rentner

Während sich zwischen arbeitslosen Schwangeren und Schwangeren mit einer Beschäftigung kein signifikanter Unterschied bezüglich des prägravidem BMI ($26,3 \pm 5,7$ vs. $25,1 \pm 4,8$ kg/m², n.s.) nachweisen ließ, zeigte sich, dass Frauen ohne Beschäftigung mit dem HbA1c signifikant höher lagen. Dies war sowohl prägravide ($9,3 \pm 2,1$ vs. $7,7 \pm 1,2$ %, $p < 0,001$), als auch bei Erstkonsultation ($8,3 \pm 1,9$ vs. $7,4 \pm 1,4$ %, $p < 0,01$) der Fall. Vor der Entbindung jedoch unterschieden sich beide Studienkollektive bezüglich des HbA1c nicht mehr signifikant voneinander (arbeitslos: $6,7 \pm 1,4$ vs. berufstätig: $6,3 \pm 1,0$ %, n.s.). Es zeigte sich bei arbeitslosen Patientinnen eine signifikant höhere Rate an Frühgeburten im Vergleich zu berufstätigen Frauen (14,3 vs. 4,9 %, $p < 0,05$) (Tabelle 5).

Tabelle 5: Abhängigkeit Sozialstatus und Stoffwechsellaage

	Arbeitslos n=28 % (n)	Berufstätig n=164 % (n)	Signifikanz
BMI vor Gravidität (kg/m²)	$26,3 \pm 5,7$ [19,5-40,2]	$25,1 \pm 4,8$ [13,8-43,2]	n.s.
HbA1c vor Gravidität (%)	$9,3 \pm 2,1$ [6,3-13,2]	$7,7 \pm 1,2$ [4,1-11,7]	$p < 0,001$
HbA1c bei Erstkonsultation (%)	$8,3 \pm 1,9$ [5,0-11,9]	$7,4 \pm 1,4$ [4,0-12,3]	$p < 0,01$
HbA1c vor Entbindung (%)	$6,7 \pm 1,4$ [4,9-10,3]	$6,3 \pm 1,0$ [4,4-12,0]	n.s.
Frühgeburten in vorherigen Schwangerschaften	14,3 (4)	4,9 (8)	$p < 0,05$

n=213: 21 Patientinnen waren Hausfrau / Mutter / EU-Rentner

Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Schwangeren mit Hauptschul- bzw. ohne Schulabschluss und Schwangeren mit Realschulabschluss bzw. Abitur bezüglich prägravidem BMI ($25,0 \pm 5,9$ vs. $25,3 \pm 4,9$ kg/m², n.s.), HbA1c bei Erstkonsultation ($7,9 \pm 2,2$ vs. $7,6 \pm 1,6$ %, n.s.) und der Rate an Frühgeburten (13,6 vs. 6,3%, n.s.). Der HbA1c bei Frauen

mit Haupt- bzw. ohne Schulabschluss war sowohl vor der Gravidität ($8,9 \pm 2,2$ vs. $7,9 \pm 1,6$ %, $p < 0,05$), als auch vor der Entbindung ($6,8 \pm 1,7$ vs. $6,3 \pm 0,9$ %, $p < 0,05$) signifikant höher, als bei Frauen mit Realschulabschluss bzw. Abitur (Tabelle 6).

Tabelle 6: Abhängigkeit Schulabschluss und Stoffwechsellaage

	Hauptschulabschluss oder weniger n=22 % (n)	Realschulabschluss / Abitur n=191 % (n)	Signifikanz
BMI vor Gravidität (kg/m²)	$25,0 \pm 5,9$ [20,0-40,2]	$25,3 \pm 4,9$ [18,3-43,2]	n.s.
HbA1c vor Gravidität (%)	$8,9 \pm 2,2$ [6,0-12,6]	$7,9 \pm 1,6$ [4,1-15,0]	$p < 0,05$
HbA1c bei Erstkonsultation (%)	$7,9 \pm 2,2$ [5,0-11,9]	$7,6 \pm 1,6$ [4,0-15,0]	n.s.
HbA1c vor Entbindung (%)	$6,8 \pm 1,7$ [4,9-12,0]	$6,3 \pm 0,9$ [4,4-10,7]	$p < 0,05$
Frühgeburten in vorheri- gen Schwangerschaften	13,6 (3)	6,3 (12)	n.s.

5.1.3. Maternaler Glukosestoffwechsel und Status diabetischer Folgeerkrankungen bei Diagnosestellung

Von den 213 Patientinnen wurden 53,1 % (n=113) mittels Insulinpumpe behandelt. Davon erfolgte bei 8,8 % (n=10) die Umstellung erst in der Schwangerschaft, im Mittel in der $11,6 \pm 4,2$ SSW [5,0-16,0]. 66,2 % (n=141) der Schwangeren befanden sich bereits prägravid in diabetologischer Betreuung. Der Anteil der Schwangeren, welche mittels Messgerät mit integriertem Bolusmanager behandelt wurden, lag im Studienkollektiv bei 23,5 % (n=50).

Die Prävalenz einer Nephropathie vor der Schwangerschaft lag bei 12,7 % (n=27), die der Niereninsuffizienz bei 8,9 % (n=19) und die eines prägraviden Bluthochdrucks, der mittels Antihypertensiva behandelt wurde, bei 8,9 % (n=19). Bei 22,5 % (n=48) der Frauen war bereits prägravid eine diabetische Retinopathie diagnostiziert wurden. Die Prävalenz der diabetischen Polyneuropathie lag vor der Indexgravidität bei 2,8 % (n=6).

Der HbA1c lag vor der Schwangerschaft im Mittel bei $8,0 \pm 1,6$ % [4,1-15,0] und bei 1. Konsultation im Mittel bei $7,6 \pm 1,6$ % [4,0-15]. Prägravid lag der HbA1c bei 29,6% (n=63) der Patientinnen $< 1,0\%$ oberhalb des oberen Referenzgrenzwertes bzw. bei 17,8% (n=38) der Patientinnen $< 0,5\%$ oberhalb des oberen Referenzgrenzwertes. Zur Erstkonsultation war bei

42,3% (n=90) bzw. 31,0% (66) der Frauen ein HbA1c im angestrebten Zielbereich zu verzeichnen (Tabelle 7, 8).

Tabelle 7: Klinische Daten bei Erstkonsultation

	Häufigkeit (n=213) % (n)
Behandlung mittels Insulinpumpentherapie	53,1 (113)
Umstellung auf eine CSII während der Gravidität	8,8 (10) der CSII-Patientinnen
Konsultation eines Diabetologen vor der Gravidität	66,2 (141)
Messgerät mit integriertem Bolusmanager	23,5 (50)
Nephropathie vor der Gravidität	12,7 (27)
Niereninsuffizienz vor der Gravidität	8,9 (19)
Bluthochdruck vor der Gravidität (Einnahme von Antihypertensiva)	8,9 (19)
diabetische Retinopathie vor der Gravidität	22,5 (48)
diabetische Neuropathie vor der Gravidität	2,8 (6)

Tabelle 8: Stoffwechselcharakteristika bei Erstkonsultation

	Häufigkeit (n=213) % (n)
HbA1c vor Gravidität (%)*	8,0 ± 1,6 [4,1-15,0]
<1,0 % oberhalb des oberen Referenzgrenzwertes (<7,2%)	29,6 (63)
<0,5 % oberhalb des oberen Referenzgrenzwertes (<6,7%)	17,8 (38)
HbA1c bei 1.Konsultation (%)**	7,6 ± 1,6 [4,0-15,0]
<1,0 % oberhalb des oberen Referenzgrenzwertes (<7,2%)	42,3 (90)
<0,5 % oberhalb des oberen Referenzgrenzwertes (<6,7%)	31,0 (66)
CSII Umstellung in Schwangerschaftswoche***	11,6 ± 4,2 [5,0-16,0]

* fehlende Angaben bei 30 Patientinnen

** fehlende Angaben bei 2 Patientinnen

*** bei 10 Patientinnen Umstellung auf CSII in der Gravidität

Bei 8,0% (n=17) der Patientinnen (n=213) trat während der Schwangerschaft eine deutliche Proteinurie (>300 mg/l in 24h) auf, wobei bei 4,2% (n=9) dieser Patientinnen bereits vor der Schwangerschaft eine diabetische Nephropathie diagnostiziert wurde. Somit trat bei insgesamt 8 Patientinnen (3,8%) eine Proteinurie als Komplikation während der Indexgravidität auf. Die Proteinurie betrug unter diesen 8 Patientinnen im Mittel $929,9 \pm 769,8$ mg/l [305,0-2315,0] und der Blutdruck dieser Patientinnen lag vor der Entbindung im Mittel bei systolisch 131 ± 13 mmHg [110-146], diastolisch 81 ± 13 mmHg [60-100]. Lediglich 1 (12,5%) der Patientinnen, welche eine Proteinurie als Schwangerschaftskomplikation zeigten, wurde während der Gravidität mittels Antihypertensiva behandelt (Abbildung 2).

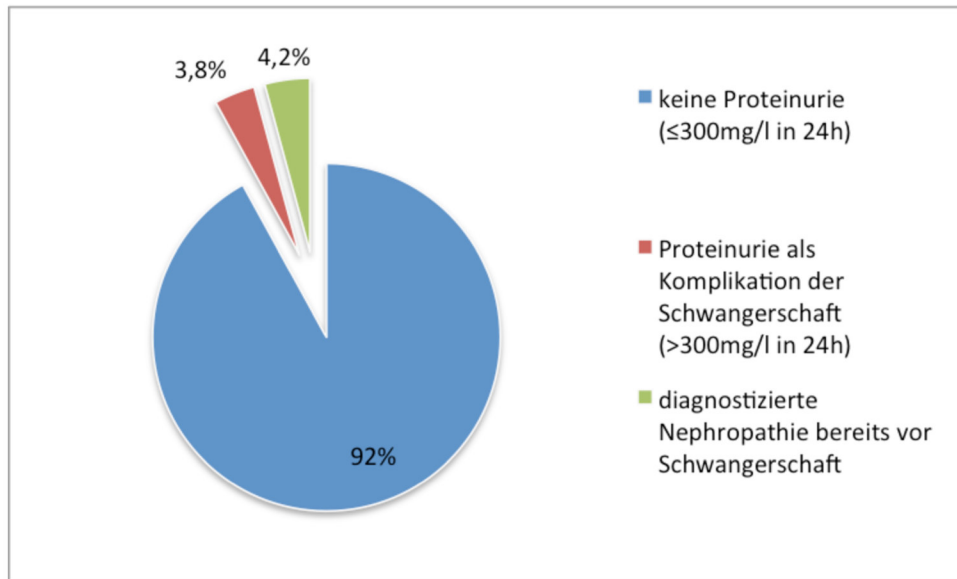


Abbildung 2: Prävalenz der Proteinurie präkonzeptionell und im Verlauf der Schwangerschaft

Bei Patientinnen mit prägravidie diagnostizierter Nephropathie zeigten sich signifikant höhere Raten an Präeklampsien/Eklampsien (40,7% vs. 10,2%, $p < 0,001$) als bei Patientinnen ohne vorbestehender Nephropathie. Kinder von Patientinnen mit Nephropathie kamen häufiger als Frühgeburten (51,9% vs. 21,5%, $p < 0,01$) sowie mit einem SGA-Geburtsgewicht auf die Welt (14,8% vs. 8,6%, n.s.), als Kinder von Schwangeren ohne Nephropathie (Tabelle 9).

Tabelle 9: Schwangerschaftskomplikationen und perinatal Outcome in Abhängigkeit von prägravidier Nephropathie

	Nephropathie vor der Gravidität n=27 % (n)	keine Nephropathie vor der Gravidität n=186 % (n)	Signifikanz
Präeklampsie/Eklampsie	40,7 (11)	10,2 (19)	$p < 0,001$
Frühgeburt <37.SSW	51,9 (14)	21,5 (40)	$p < 0,01$
SGA	14,8 (4)	8,6 (16)	n.s.

5.2. Vergleich der Studienkollektive: Kollektiv 1 mütterliche Blutglukosemessung (n=99) vs. Kollektiv 2 fetaler Ultraschall (n=114)

5.2.1. Somatometrische und anamnestische Daten

Die Frauen des Studienkollektivs müBG, welche ausschließlich mittels Messung der mütterlichen Blutglukosespiegel überwacht wurden, zeigten keine signifikanten Unterschiede zu den Frauen des Studienkollektivs fUS, welche zusätzlich mittels fetalem Ultraschall überwacht

wurden, bezüglich Diabetesdauer ($14,3 \pm 8,1$ vs. $13,5 \pm 8,1$ Jahre, n. s.), Alter ($28,0 \pm 5,3$ vs. $29,0 \pm 4,8$ Jahre, n.s.), Schwangerschaftswoche der Erstkonsultation ($11,6 \pm 8,0$ vs. $12,6 \pm 8,3$ SSW, n.s.), Blutdruck (systolisch: 123 ± 14 vs. 123 ± 14 mmHg; diastolisch: 76 ± 9 vs. 76 ± 12 mmHg, n.s.), Nephropathie (11,1 vs. 14,0 %, n.s.), Niereninsuffizienz (6,1 vs. 11,4 %, n.s.), diabetischer Retinopathie (27,3 vs. 18,4 %, n.s.) und der diabetischen Neuropathie (5,1 vs. 0,9 %, n.s.). Allerdings waren die Frauen des Studienkollektivs fUS prägravid häufiger in diabetologischer Betreuung (78,1 vs. 52,5 %, $p < 0,001$) und hatten vor der Indexgravidität einen im Mittel um $1,3 \text{ kg/m}^2$ höheren BMI ($25,8 \pm 5,8 \text{ kg/m}^2$ vs. $24,5 \pm 3,8$, $p < 0,05$), im Vergleich zu Frauen des müBG Studienkollektivs (Tabelle 10).

Tabelle 10: Anamnese und klinischer Befund bei Erstkonsultation: Vergleich der Studienkollektive müBG vs. fUS

	müBG n=99 % (n)	fUS n=114 % (n)	Signifikanz
Diabetologenkonsultation vor Gravidität	52,5 (52)	78,1 (89)	$p < 0,001$
Diabetesdauer bei Erstkonsultation (Jahre)	$14,3 \pm 8,1$ [0-37]	$13,5 \pm 8,1$ [0-32]	n. s.
Alter bei Erstkonsultation (Jahre)	$28,0 \pm 5,3$ [16-41]	$29,0 \pm 4,8$ [18-44]	n. s.
Erstkonsultation im Zentrum (SSW)	$11,6 \pm 8,0$ [3-37]	$12,6 \pm 8,3$ [3-36]	n. s.
systolischer Blutdruck vor Gravidität (mmHg)	123 ± 14 [94-168]	123 ± 14 [93-168]	n. s.
diastolischer Blutdruck vor Gravidität (mmHg)	76 ± 9 [60-106]	76 ± 12 [52-107]	n. s.
Bluthochdruck vor Gravidität (Einnahme von Antihypertensiva)	9,1 (9)	8,8 (10)	n. s.
BMI vor Gravidität (kg/m^2)	$24,5 \pm 3,8$ [18,4-36,5]	$25,8 \pm 5,8$ [18,3-43,2]	$p < 0,05$
Nephropathie vor Gravidität	11,1 (11)	14,0 (16)	n.s.
Niereninsuffizienz vor Gravidität	6,1 (6)	11,4 (13)	n. s.
diabetische Neuropathie vor Gravidität	5,1 (5)	0,9 (1)	n.s.
diabetische Retinopathie vor Gravidität	27,3 (27)	18,4 (21)	n. s.

Im Vergleich müBG vs. fUS bezüglich der Therapieform zeigte sich, dass mehr Patientinnen mit fetaler Ultraschallüberwachung mittels Insulinpumpe behandelt wurden (41,4 % vs. 63,2 %, $p<0,01$). Aus dem Studienkollektiv müBG wurde keine Patientin mittels Bolusmanager behandelt, während in dem Studienkollektiv fUS 43,9 % ($n=50$) diese technische Therapieunterstützung erhielten (0% vs. 43,9%, $p<0,001$) (Abbildung 3).

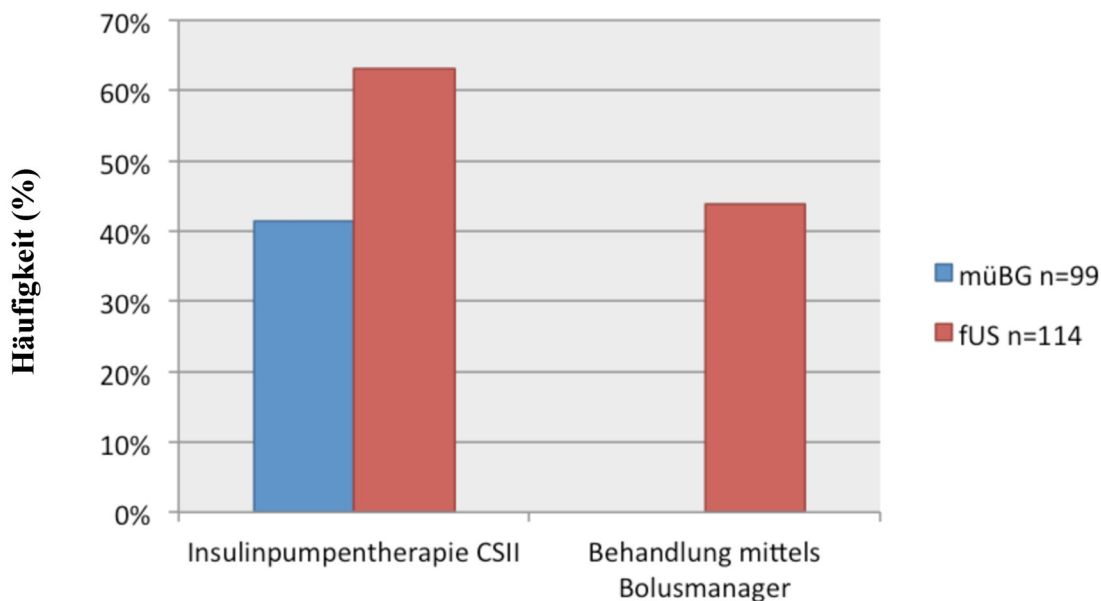


Abbildung 3: Therapieform präkonzeptionell bzw. bei Erstkonsultation: Vergleich der Studienkollektive müBG vs. fUS

5.2.2. Stoffwechselparameter im Verlauf der Schwangerschaft

Schwangere, die ausschließlich anhand der Glukoseselbstkontrollwerte (müBG) therapiert wurden, zeigten im Vergleich zu Frauen mit fetaler Ultraschallüberwachung (fUS) im Verlauf der gesamten Schwangerschaft signifikant niedrigere mittlere Blutglukosewerte: 17.-20.SSW: $5,8 \pm 1,0$ vs. $6,5 \pm 0,8$ mmol/l, $p<0,001$; 21.-24.SSW: $5,8 \pm 0,9$ vs. $6,4 \pm 0,8$ mmol/l, $p<0,001$; 25.-28.SSW: $5,9 \pm 1,0$ vs. $6,4 \pm 0,7$ mmol/l, $p<0,001$; 29.-32.SSW: $5,9 \pm 0,8$ vs. $6,4 \pm 0,7$ mmol/l, $p<0,001$; 33.-36. SSW: $5,7 \pm 0,8$ vs. $6,1 \pm 0,6$ mmol/l, $p<0,001$; 37.-40. SSW: $5,5 \pm 0,7$ vs. $5,9 \pm 0,6$ mmol/l, $p<0,001$ (Abbildung 4).

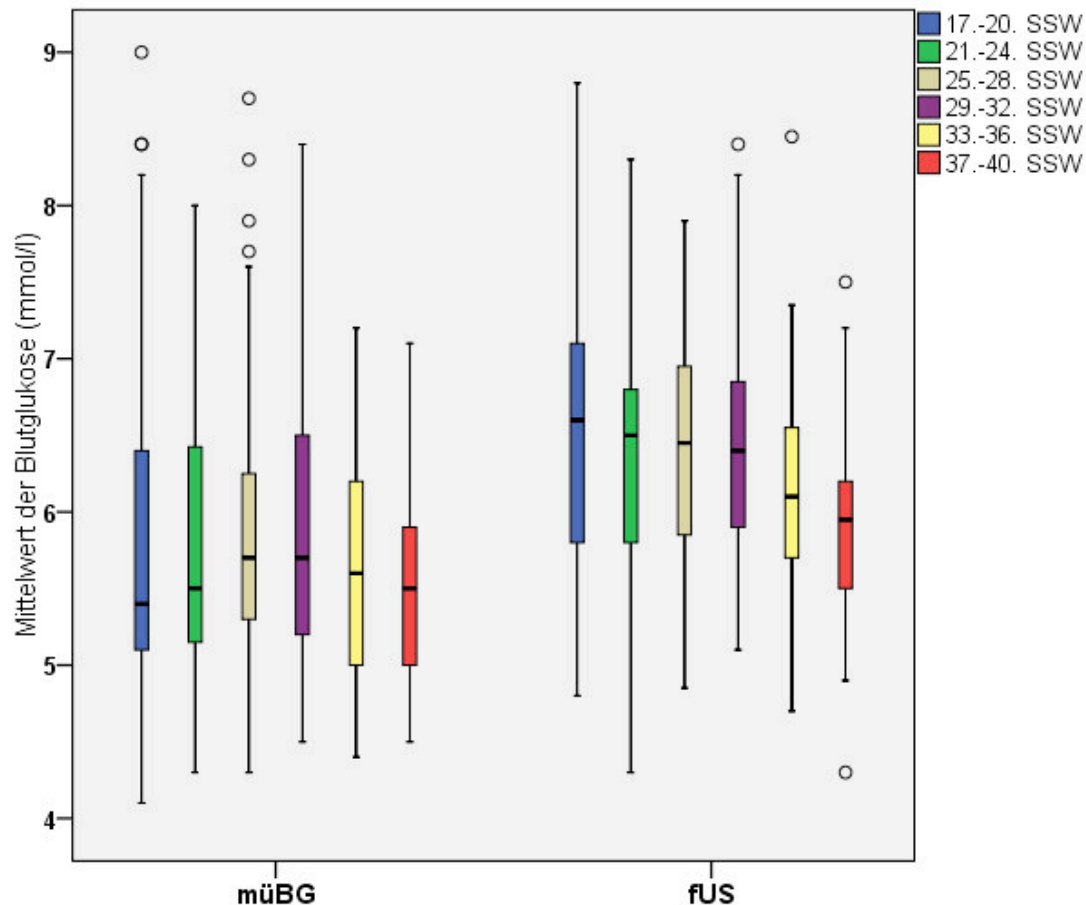


Abbildung 4: Mittlere Blutglukosewerte (mmol/l) im Verlauf der Gravidität: Vergleich der Studienkollektive müBG vs. fUS

Bei Betrachtung des mittleren HbA1c vor der Schwangerschaft ($8,2 \pm 1,7$ [4,1-15,0] vs. $7,8 \pm 1,5$ [5,4-12,6] %, n.s.) und vor der Entbindung ($6,4 \pm 1,2$ [4,4-12,0] vs. $6,3 \pm 0,7$ [4,9-8,4] %, n.s.) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienkollektiven müBG und fUS. Jedoch lag der HbA1c der Patientinnen des Studienkollektivs müBG bei Erstkonsultation an der Universitätsklinik Jena höher als im Vergleichsstudienkollektiv fUS ($7,9 \pm 1,8$ [4,0-15,0] vs. $7,4 \pm 1,5$ [5,0-11,9] %, $p < 0,05$) (Abbildung 5).

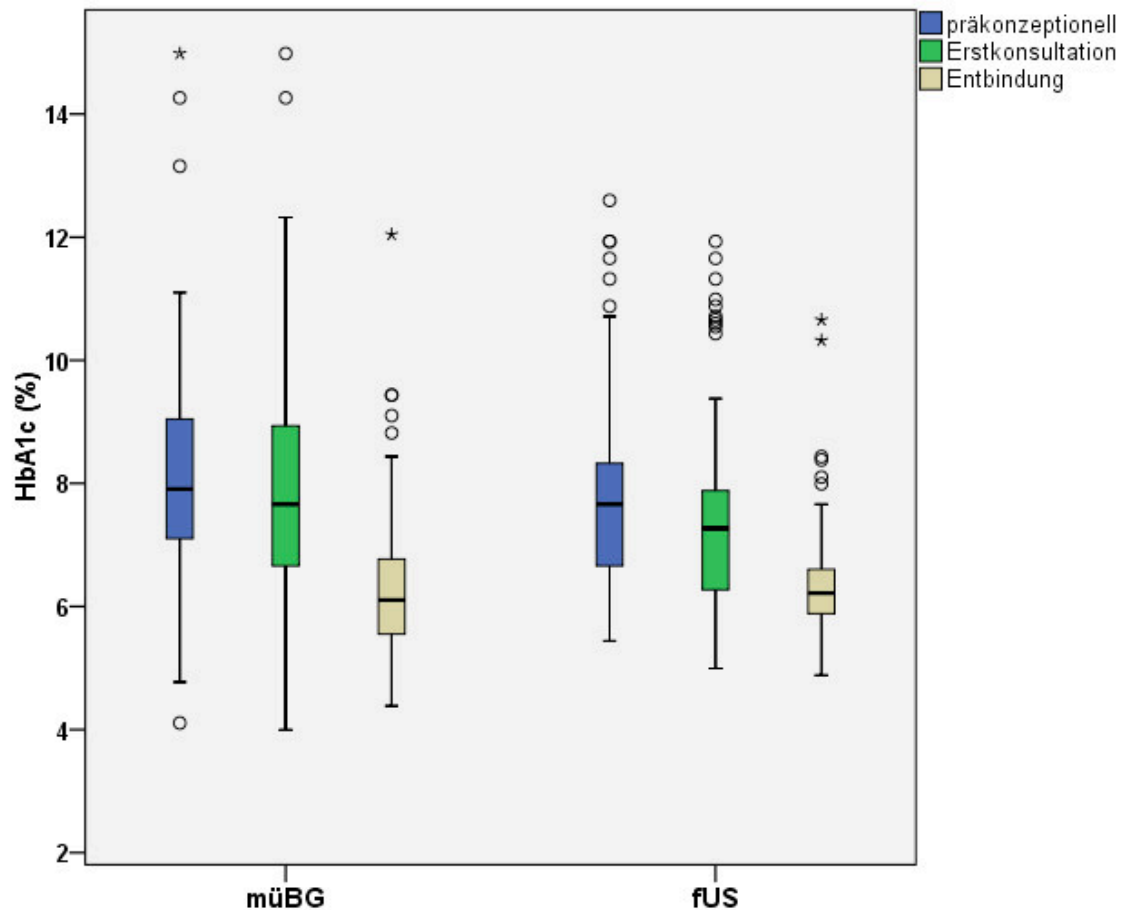


Abbildung 5: HbA1c im Verlauf der Schwangerschaft: Vergleich der Studienkollektive müBG vs. fUS

Im Studienkollektiv müBG erreichten im Vergleich zum Studienkollektiv fUS in der Tendenz weniger Frauen sowohl vor der Indexgravidität (HbA1c <7,2%: 29,5% vs. 38,9%, n.s. / HbA1c <6,7%: 14,8% vs. 26,3%, n.s.), als auch bei der Erstkonsultation (HbA1c <7,2%: 38,1% vs. 46,5%, n.s. / HbA1c <6,7%: 26,8% vs. 35,1%, n.s.) und vor der Entbindung (HbA1c <6,2%: 51,1% vs. 50,5%, n.s. / HbA1c <7,2%: 85,6% vs. 89,2%, n.s. / HbA1c <6,7%: 73,2% vs. 77,5%, n.s.) eine Normoglykämie. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (Abbildung 6).

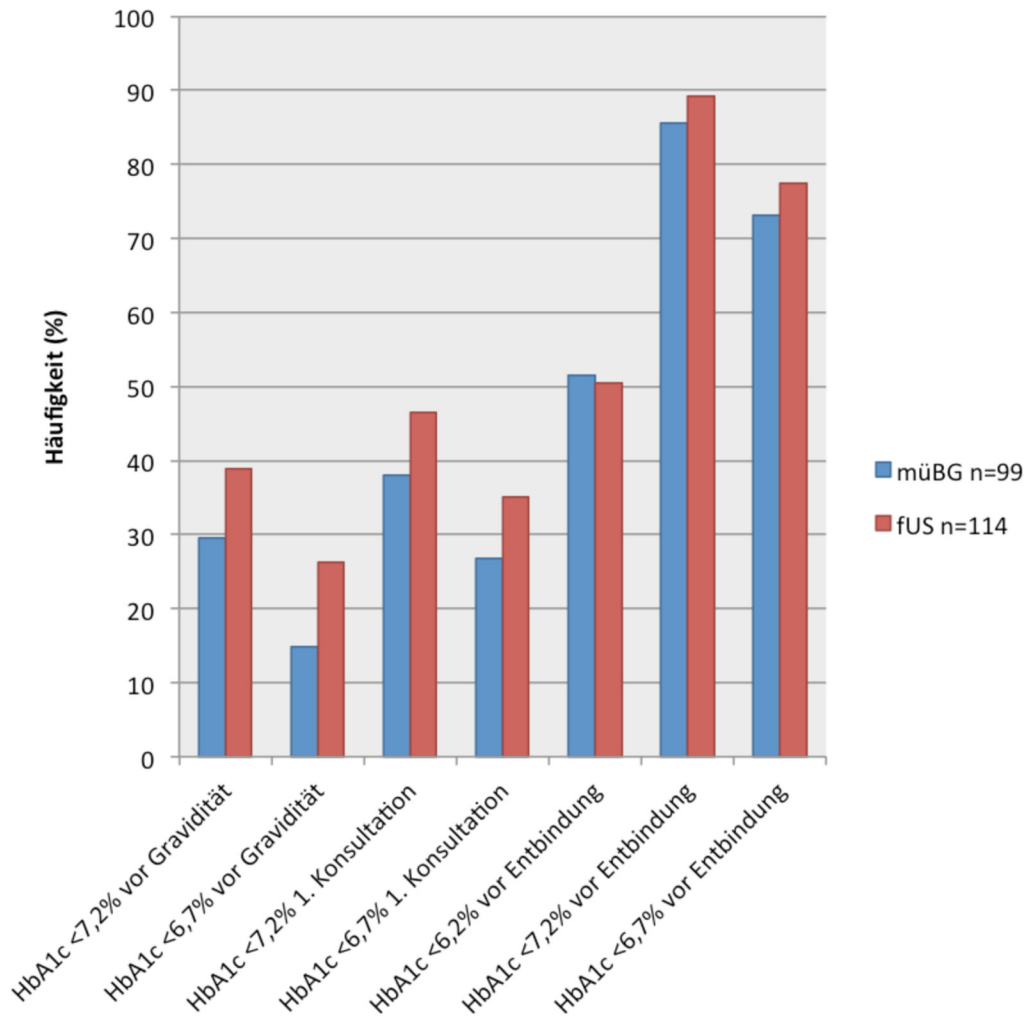


Abbildung 6: Erreichen der Normoglykämie anhand der HbA1c-Werte: Vergleich der Studienkollektive müBG vs. fUS

Die absolute Insulindosis im Verlauf der Schwangerschaft und nach Entbindung unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Studienkollektiven müBG vs. fUS, sowohl im Gesamtstudienkollektiv als auch bei differenzierter Betrachtung des Typ 1 und Typ 2 Diabetes. Es zeigte sich jedoch bei Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ 1 des müBG-Studienkollektives eine signifikant höhere gewichtsadaptierte maximale Insulindosis im Vergleich zu Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ 1 des fUS Studienkollektives (Dm1: müBG $1,0 \pm 0,4$ vs. fUS $0,9 \pm 0,3$ IE/kgKG, $p < 0,05$) (Tabelle 11).

Tabelle 11: Änderung der Insulindosis im Verlauf der Schwangerschaft: Vergleich der Studienkollektive müBG vs. fUS

	müBG Dm1 n=91	fUS# Dm1 n=102	müBG Dm2 n=8	fUS# Dm2 n=10
Insulindosis prägravide (IE/d)	40,9 ± 11,9 [17-75]	41,1 ± 19,1 [0-100]	3,4 ± 5,9 [0-12]	16,1 ± 46,5 [0-140]
Insulindosis Frühgravidität (bis 12.SSW) (IE/d)	39,6 ± 10,4 [25-75]	39,6 ± 16,5 [0-90]	54,0 ± 72,2 [0-136]	57,7 ± 44,4 [0-136]
Insulindosis 24.-28.SSW (IE/d)	51,4 ± 13,6 [26-81]	53,9 ± 23,7 [0-149]	106,7 ± 111,0 [25-233]	109,5 ± 83,4 [35-280]
Maximale Insulindosis in Gravidität (IE/d)	77,3 ± 35,7 [26-208]	72,8 ± 30,5 [15-198]	101,5 ± 103,8 [29-340]	146,9 ± 75,2 [57-310]
Gewichtsadaptierte maximale Insulindosis (IE/kgKG)	1,0 ± 0,4 [0,3-2,6]*	0,9 ± 0,3 [0,2-2,1]*	1,0 ± 0,9 [0,4-3,1]	1,4 ± 0,6 [0,4-2,3]
Insulindosis nach Entbindung (IE/d)	37,4 ± 13,4 [14-88]	37,1 ± 18,5 [0-112]	11,4 ± 13,5 [0-36]	18,6 ± 31,9 [0-78]

*müBG vs. fUS bei Dm1: Signifikanz der Differenz $p < 0,05$

#n=112; excl. 2 Patientinnen aufgrund von Therapieverweigerung

5.2.3. Maternale Morbidität

Bei 22,2% (n=22) der Frauen, welche ausschließlich mittels mütterlicher Blutglukosemessung überwacht wurden (müBG), trat eine Präeklampsie bzw. Eklampsie auf. Damit erkrankten sie signifikant häufiger als die Frauen des Studienkollektivs fUS (7,1%, n=8, $p < 0,01$). Auch eine vorzeitige Wehentätigkeit (21,2% vs. 5,4%, $p = 0,001$) und eine Cervixinsuffizienz (11,1% vs. 0,0%, $p < 0,001$) wurden bei Patientinnen des Studienkollektivs müBG vs. fUS signifikant häufiger beobachtet.

Die Rate an Harnwegsinfektionen lag im Studienkollektiv müBG ebenfalls höher, unterschied sich jedoch nicht statistisch signifikant (müBG 20,2% vs. fUS 12,5%, n.s.).

Eine Sectio caesaria wurde in beiden Studienkollektiven gleich häufig durchgeführt: müBG bei 53,5% (n=53) vs. fUS bei 54,5% (n=61). Dabei erfolgte bei 23,2% (n=23) vs. 20,5% (n=23) eine primäre und bei 30,3% (n=30) vs. 33,9% (n=38) eine sekundäre Sectio. Es zeigten sich hier keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen müBG vs. fUS.

Eine vaginale operative Entbindung wurde bei 6,1% (n=6) der Patientinnen des müBG-Studienkollektivs und bei 6,3% (n=7) der Schwangeren des fUS-Studienkollektivs notwendig. Der beobachtete Unterschied zeigte hier ebenfalls keine statistische Signifikanz (Tabelle 12).

Tabelle 12: Maternale Morbidität: Vergleich der Studienkollektive müBG vs. fUS

	Gesamt n=211 % (n)	müBG n=99 % (n)	fUS n=112 # % (n)	Signifikanz
Präeklampsie/Eklampsie	14,2 (30)	22,2 (22)	7,1 (8)	p<0,01
Harnwegsinfektion	16,1 (34)	20,2 (20)	12,5 (14)	n.s.
Vorzeitige Wehentätigkeit	12,8 (27)	21,2 (21)	5,4 (6)	p=0,001
Cervixinsuffizienz	5,2 (11)	11,1 (11)	0,0 (0)	p<0,001
Sectio caesaria	54,0 (114)	53,5 (53)	54,5 (61)	n.s.
primär	21,8 (46)	23,2 (23)	20,5 (23)	n.s.
sekundär	32,2 (68)	30,3 (30)	33,9 (38)	n.s.
Forceps	6,2 (13)	6,1 (6)	6,3 (7)	n.s.

#n=112; excl. 2 Patientinnen aufgrund von Therapieverweigerung

5.2.4. Perinatale kindliche Daten

Das mittlere Geburtsgewicht betrug bei Kindern des Studienkollektivs müBG $3395,4 \pm 714,1$ g [1900-5400] und bei Kindern des fUS-Studienkollektivs $3353,2 \pm 631,5$ g [1730-5100]. Die beobachteten Unterschiede waren nicht statistisch signifikant. 10,1% (n=10) der Kinder aus dem Studienkollektiv müBG sowie 8,0% (n=9) der Kinder von Frauen aus dem Studienkollektiv fUS waren bei Betrachtung des Geburtsgewichtes in Bezug auf das Gestationsalter SGA und 22,2% (n=22) bzw. 19,6% (n=22) LGA. Dabei zeigten sich keine statistisch signifikanten Differenzen.

Betrachtet man das Geburtsgewicht ≥ 95 . Percentile, so wiesen Kinder von Müttern des fUS-Studienkollektivs ein solches seltener auf, als Kinder von Müttern ohne fetaler Ultraschallüberwachung (14,3% vs. 17,2%, n.s.), wobei die Differenz keine statistische Signifikanz erreichte.

Bei Betrachtung des Geburtsgewichtes in Relation zur Körpergröße zeigten Kinder von Müttern des müBG-Studienkollektivs in der Tendenz häufiger einen Ponderal-Index $>2,32$, jedoch erreichte diese Differenz keine Signifikanz (müBG 82,8% vs. fUS 76,8%, n.s.) (Tabelle13).

Tabelle 13: Somatometrische Daten der Kinder in Abhängigkeit vom mütterlichen Behandlungsmodus: Vergleich der Studienkollektive müBG vs. fUS

	Gesamt n=211 % (n)	müBG n=99 % (n)	fUS n=112 # % (n)	Signifikanz
Geburtsgewicht (g)	3373,0 ± 670,0 [1730-5400]	3395,4 ± 714,1 [1900-5400]	3353,2 ± 631,5 [1730-5100]	n.s.
SGA	9,0 (19)	10,1 (10)	8,0 (9)	n.s.
LGA	20,9 (44)	22,2 (22)	19,6 (22)	n.s.
Geburtsgewicht ≥95. Per- centile	15,6 (33)	17,2 (17)	14,3 (16)	n.s.
Ponderalindex >2,32	79,6 (168)	82,8 (82)	76,8 (86)	n.s.

#n=112; excl. 2 Patientinnen aufgrund von Therapieverweigerung

Die Frauen des Studienkollektivs müBG, deren Kinder ein AGA-Geburtsgewicht zeigten, konsultierten das Zentrum im Mittel in der $11,5 \pm 7,6$ SSW [3-37] und somit zu einer vergleichbaren Zeit zu Frauen, deren Kinder ein LGA-Geburtsgewicht aufwiesen (vs. $11,9 \pm 9,6$ SSW [5-36], n.s.).

Die Patientinnen des Studienkollektivs fUS mit AGA-Babies stellten sich im Mittel in der $12,4 \pm 8,3$ SSW [3-36] und die Patientinnen mit LGA Babies in der $13,2 \pm 8,1$ SSW [6-33] im Zentrum vor. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Innerhalb des Studienkollektivs müBG zeigten Patientinnen, die ein Kind mit AGA-Geburtsgewicht gebaren, einen signifikant niedrigeren HbA1c bei Diagnosestellung, im Vergleich zu Patientinnen deren Kinder ein LGA-Geburtsgewicht aufwiesen ($7,5 \pm 1,6$ vs. $8,5 \pm 1,2$ %, $p < 0,05$).

Das Studienkollektiv fUS zeigte diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede ($7,3 \pm 1,5$ vs. $7,2 \pm 1,2$ %, n.s.).

Der HbA1c bei Diagnose lag bei Patientinnen des Studienkollektivs müBG und Kindern mit LGA-Geburtsgewicht im Vergleich zu Patientinnen des Studienkollektivs fUS und Kindern mit LGA Geburtsgewicht signifikant höher ($8,5 \pm 1,2$ vs. $7,2 \pm 1,2$ %, $p = 0,001$). Bezüglich des HbA1c vor Entbindung zeigte sich ein signifikanter Unterschied innerhalb des Studienkollektivs müBG zwischen Frauen, deren Kinder ein AGA bzw. LGA-Geburtsgewicht aufzeigten ($6,1 \pm 0,9$ vs. $7,1 \pm 1,4$ %, $p < 0,001$). Der HbA1c vor Entbindung unterschied sich innerhalb des Studienkollektivs fUS nicht signifikant ($6,2 \pm 0,6$ vs. $6,4 \pm 0,6$ %, n.s.), jedoch zeigte sich eine signifikante Differenz zwischen müBG und fUS bei LGA-Geburtsgewicht ($7,1 \pm 1,4$ vs. $6,4 \pm 0,6$ %, $p < 0,05$) (Tabelle 14).

Tabelle 14: Erstkonsultation und HbA1c bei Geburt eines AGA- vs. LGA-Kindes: Vergleich der Studienkollektive müBG vs. fUS

	müBG AGA n=72	fUS AGA n=84	müBG LGA n=22	fUS LGA n=22
1. Konsultation im Zentrum (SSW)	11,5±7,6 [3-37]	12,4±8,3 [3-36]	11,9±9,6 [5-36]	13,2±8,1 [6-33]
HbA1c bei Diagnose (%)	7,5±1,6 [4,0-12,3]*	7,3±1,5 [5,0-11,9]	8,5±1,2 [6,5-10,2]**	7,2±1,2 [5,8-10,9]*
HbA1c vor Entbindung (%)	6,1±0,9 [4,4-9,4]#	6,2±0,6 [4,9-8,4]	7,1±1,4 [5,6-12,0]##	6,4±0,6 [5,3-7,6]#

* müBG vs. fUS bei LGA: p=0,001

müBG vs. fUS bei LGA: p<0,05

* AGA vs. LGA bei müBG: p<0,05

AGA vs. LGA bei müBG: p<0,001

Eine Frühgeburt vor der vollendeten 37. SSW wurde bei 29,3% (n=29) der Kinder von Frauen des müBG-Studienkollektivs und bei 20,5% (n=23) der Kinder von Müttern des fUS-Studienkollektivs beobachtet. Diese Differenz zeigte jedoch keine statistische Signifikanz.

Der 1 Minute-APGAR-Wert bei Kindern von Müttern des müBG-Studienkollektivs mit 14,1% (n=14) vs. 8,0% (n=9) bei Kindern von Müttern des fUS-Studienkollektivs zeigte in der Tendenz (n.s.) eine höhere Asphyxierate auf, jedoch war nach 5 Minuten (müBG 4,0% vs. fUS 2,7%, n.s.) und nach 10 Minuten (müBG 1,0% vs. fUS 1,8%, n.s.) kein klinisch und statistisch relevanter Unterschied mehr aufzeigbar.

Kinder von Müttern des Studienkollektivs müBG zeigten vergleichbar häufig eine Präazidose (26,3% vs. 25,0%, n.s.), jedoch in der Tendenz seltener eine Azidose (6,1% vs. 9,8%, n.s.), als Kinder von Müttern aus dem Studienkollektiv fUS, ohne eine statistische Signifikanz zu erreichen.

Die Minimalwerte der Blutglukose am 1.- 2. (müBG 2,2 ± 1,2 vs. fUS 3,0 ± 1,5 mmol/l, p<0,001) bzw. 3.-4. Lebenstag (müBG 3,3 ± 1,0 vs. fUS 4,0 ± 0,8 mmol/l, p<0,001) unterschieden sich statistisch signifikant, nicht jedoch die Rate der Hypoglykämien (müBG 40,4% vs. fUS 29,5%, n.s.).

Die Prävalenzen einer Hyperbilirubinämie unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Studienkollektiven, wobei die Hyperbilirubinämie häufiger bei Kindern von Müttern des Studienkollektivs müBG beobachtet wurde (müBG: 38,4% vs. fUS: 19,6%, n.s.).

Respiratorische Anpassungsstörungen traten nicht signifikant häufiger bei Neugeborenen von Frauen des Studienkollektivs müBG im Vergleich zu Neugeborenen des Studienkollektivs fUS auf (28,3% vs. 20,5%, n.s.).

Bei Kindern von Müttern des müBG-Studienkollektivs wurden mit 16,2% (n=16) insgesamt 6,4% mehr Fehlbildungen diagnostiziert. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (vs. fUS 9,8%, n=11; n.s.). Ebenfalls unterschieden sich die Studienkollektive müBG und fUS nicht signifikant in der Schwere der Fehlbildung (minor: 11,1 vs. 5,4 %, n.s.; major: 4,0 vs. 4,5 %, n.s.; Gendefekt: 1,0 vs. 0,0%, n.s.).

Geburts-traumatische Verletzungen traten bei 9,1% (n=9) der Kinder von Müttern des Studienkollektivs müBG auf und wurden damit häufiger als bei Kindern von Müttern des fUS-Studienkollektivs (2,7%, n=3; p=0,05) beobachtet.

Bei 6,6% (n=14) der Patientinnen des Gesamtstudienkollektivs war ein Kindsverlust zu verzeichnen, ein Spontanabort trat in 4,3% (n=9) und ein induzierter Abort in 0,5% (n=1) der Fälle auf. Der perinatale Tod trat mit einer Häufigkeit von 1,9% (n=4) auf, wobei sich diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Studienkollektiven zeigten (Tabelle 15).

Tabelle 15: Perinatale Morbidität der Kinder in Abhängigkeit vom mütterlichen Behandlungsmodus: Vergleich der Studienkollektive müBG vs. fUS

	Gesamt n=211 % (n)	müBG n=99 % (n)	fUS n=112# % (n)	Signifi- kanz
Frühgeburt <37.SSW	24,6 (52)	29,3 (29)	20,5 (23)	n.s.
Asphyxie				
nach 1 Minute	10,9 (23)	14,1 (14)	8,0 (9)	n.s.
nach 5 Minuten	3,3 (7)	4,0 (4)	2,7 (3)	n.s.
nach 10 Minuten	1,4 (3)	1,0 (1)	1,8 (2)	n.s.
Präazidose	25,6 (54)	26,3 (26)	25,0 (28)	n.s.
Azidose	8,1 (17)	6,1 (6)	9,8 (11)	n.s.
Blutglukose Minimum (mmol/l)				
1.-2. LT	2,5 ± 1,3 [0,1-6,2]	2,2 ± 1,2 [0,1-5,1]	3,0 ± 1,5 [0,6-9,9]	p<0,001
3.-4. LT	3,5 ± 1,0 [1,1-5,9]	3,3 ± 1,0 [1,1-5,9]	4,0 ± 0,8 [2,3-5,7]	p<0,001
Hypoglykämie	34,6 (73)	40,4 (40)	29,5 (33)	n.s.
Hyperbilirubinämie	28,4 (60)	38,4 (38)	19,6 (22)	n.s.
Respiratorische Anpassungsstörung	24,2 (51)	28,3 (28)	20,5 (23)	n.s.
Fehlbildung* gesamt	12,8 (27)	16,2 (16)	9,8 (11)	n.s.
minor	8,1 (17)	11,1 (11)	5,4 (6)	n.s.
major	4,3 (9)	4,0 (4)	4,5 (5)	n.s.
Gendefekt	0,5 (1)	1,0 (1)	0	n.s.
Geburtsverletzung	5,7 (12)	9,1 (9)	2,7 (3)	p=0,05
Kindsverlust	6,6 (14)	7,1 (7)	6,3 (7)	n.s.
Spontanabort	4,3 (9)	4,0 (4)	4,5 (5)	n.s.
Induzierter Abort	0,5 (1)	1,0 (1)	0,0 (0)	n.s.
Perinataler Tod	1,9 (4)	2,0 (2)	1,8 (2)	n.s.

#n=112; excl. 2 Patientinnen aufgrund von Therapieverweigerung

*excl. Spontanabort

5.2.5. Fehlbildungen

Die Patientinnen des Studienkollektivs müBG, welche Kinder ohne Fehlbildungen gebären, stellten sich im Mittel in der $10,6 \pm 7,4$ SSW vor und Patientinnen deren Kinder eine Fehlbildung aufwiesen in der $17,8 \pm 9,1$ SSW. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,001$). Innerhalb des Studienkollektivs fUS zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Zeitpunktes der ersten Konsultation, zwischen Patientinnen deren Kinder keine Fehlbildungen aufwiesen und Frauen deren Kinder eine Fehlbildung zeigten ($10,6 \pm 7,4$ vs. $12,8 \pm 8,6$ SSW, n.s.). Ebenso ließen sich diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienkollektiven müBG und fUS aufweisen (keine Fehlbildungen: $10,6 \pm 7,4$ vs. $10,6 \pm 7,4$ SSW, n.s.; mit Fehlbildungen: $17,8 \pm 9,1$ vs. $12,8 \pm 8,6$ SSW, n.s.). Innerhalb des Studienkollektivs müBG lagen Patientinnen deren Kinder keine Fehlbildung aufwiesen vor der Indexgravidität mit dem HbA1c signifikant niedriger, als Frauen deren Kinder eine Fehlbildung entwickelten ($7,8 \pm 1,3$ vs. $9,8 \pm 1,5$ %, $p<0,001$). Dieser signifikante Unterschied zeigte sich ebenfalls innerhalb des Studienkollektivs fUS ($7,4 \pm 1,0$ vs. $10,3 \pm 1,8$ %, $p<0,001$). Weiterhin unterschied sich die Differenz des HbA1c vor Gravidität zwischen den Studienkollektiven müBG und fUS ohne Fehlbildungen signifikant ($7,8 \pm 1,3$ vs. $7,4 \pm 1,0$ %, $p<0,05$). Auch bei Diagnosestellung lagen die Patientinnen des Studienkollektivs müBG, deren Kinder keine Fehlbildung entwickelten, mit dem HbA1c signifikant niedriger als die Patientinnen des Studienkollektivs müBG, dessen Kinder eine Fehlbildung entwickelten (keine Fehlbildungen $7,4 \pm 1,4$ vs. Fehlbildungen $9,2 \pm 1,3$ %, $p<0,001$). Diese Differenz zeigte sich ebenfalls innerhalb des Studienkollektivs fUS (keine Fehlbildungen $7,1 \pm 1,1$ vs. Fehlbildungen $9,6 \pm 1,8$ %, $p<0,001$), jedoch gab es diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich müBG vs. fUS. Die Analyse der mittleren Blutglukose in der 9.-12. SSW zeigte, dass diese bei Patientinnen des Studienkollektivs müBG mit Kindern ohne Fehlbildungen niedriger lag, als bei Frauen des Studienkollektivs müBG, dessen Kinder eine Fehlbildung aufwiesen ($9,6 \pm 1,8$ vs. $7,3 \pm 1,5$ mmol/l, $p<0,001$). Dieser Unterschied ergab sich ebenfalls innerhalb des Studienkollektivs fUS, war jedoch nicht signifikant (keine Fehlbildungen $6,3 \pm 0,8$ vs. Fehlbildungen $6,8 \pm 0,8$ mmol/l, n.s.). Die MBG in der 9.-12. SSW der Frauen des Studienkollektivs müBG mit Kindern ohne Fehlbildungen lagen im Vergleich zu Frauen des Studienkollektivs fUS mit Kindern ohne Fehlbildungen signifikant höher ($9,6 \pm 1,8$ vs. $6,3 \pm 0,8$ mmol/l, $p=0,01$) (Tabelle 16).

Tabelle 16: Fehlbildungen in Abhängigkeit von der Güte der mütterlichen Stoffwechseleinstellung (n=213): Vergleich der Studienkollektive müBG vs. fUS

	müBG keine Fehlbil- dungen n=80	fUS keine Fehlbil- dungen n=98	müBG Fehlbildungen n=15	fUS Fehlbildungen n=12
1. Konsultation im Zentrum (SSW)	10,6±7,4 [3-37] [#]	10,6±7,4 [3-36]	17,8±9,1 [6-33] [#]	12,8±8,6 [4-30]
HbA1c vor Gravität (%)	7,8±1,3 [4,1-10,9] ^{**}	7,4±1,0 [5,4-10,7] ^{*#}	9,8±1,5 [8,2-13,2] [*]	10,3±1,8 [7,2-12,6] [#]
HbA1c bei Diagnose (%)	7,4±1,4 [4,0-10,9] [*]	7,1±1,1 [5,0-10,7] [#]	9,2±1,3 [7,0-12,3] [*]	9,6±1,8 [7,2-11,9] [#]
MBG 9.-12. SSW (mmol/l)	9,6±1,8 [4,1-8,1] ^{#*}	6,3±0,8 [4,7-9,7] [#]	7,3±1,5 [4,8-9,8] [*]	6,8±0,8 [5,1-7,9]

* müBG vs. fUS ohne Fehlbildungen: p<0,05

müBG vs. fUS ohne Fehlbildungen: p=0,01

* keine Fehlbildungen vs. Fehlbildungen Studienkollektiv müBG: p<0,001

keine Fehlbildungen vs. Fehlbildungen Studienkollektiv müBG: p=0,001

keine Fehlbildungen vs. Fehlbildungen Studienkollektiv fUS: p<0,001

Die Analyse des HbA1c bei Diagnosestellung als Prädiktor für fetale Fehlbildungen mittels ROC-Kurve ergab eine AUC von 0,862 (p<0,001, 95%-CI: 0,793-0,931). Somit kann der HbA1c bei Diagnosestellung als signifikanter Prädiktor für kindliche Fehlbildungen angesehen werden.

Der Grenzwert legt fest, ab wann das Ergebnis als positiv betrachtet wird. In diesem Fall, ab welchem HbA1c-Wert bei Diagnose von einer fetalen Fehlbildung ausgegangen werden kann. Liegt der HbA1c zur Diagnose bei 7,2%, sprich 1,0% oberhalb des Referenzgrenzwertes der jeweiligen Labormethode, so beträgt die Sensitivität 92,6% und die Spezifität 48,9%. Legt man den Grenzwert des HbA1c in dieser Zeit bei 0,5% oberhalb des Referenzgrenzwertes der Labormethode fest, so sinkt die Sensitivität auf 62,5%, die Spezifität auf 37,5%. Die höchste Sensitivität (74,1%) in Abhängigkeit zur Spezifität (84,1%) wird bei einem Grenzwert von 8,4% erreicht (Tabelle 17, Abbildung 7).

Tabelle 17: Prädiktor für fetale Fehlbildungen: Grenzwerte des HbA1c-Wertes bei Diagnose

	Grenzwert	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
HbA1c Diagnose (%)	8,4	74,1	84,1
	7,2	92,6	48,9
	6,7	62,5	37,5

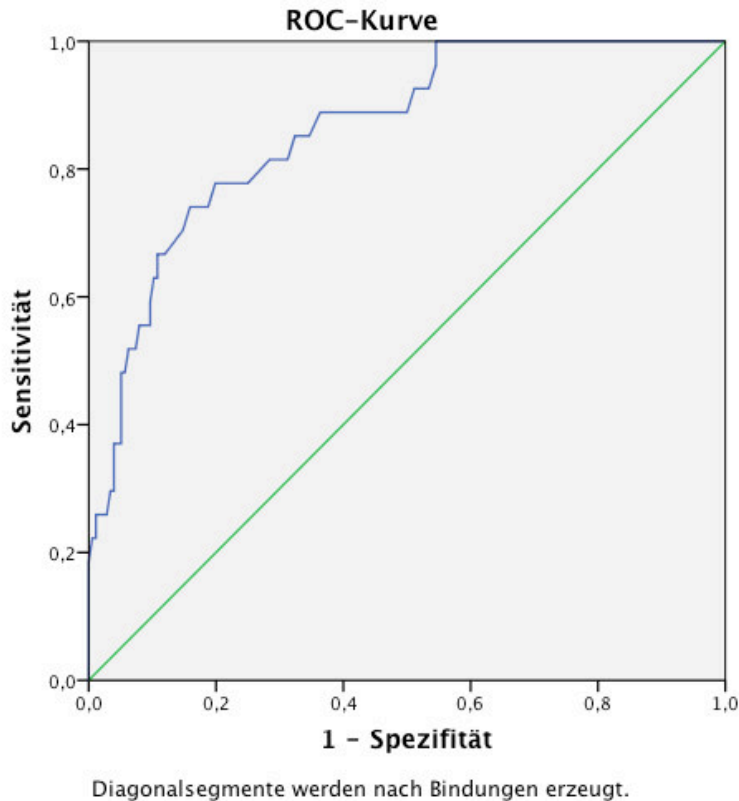


Abbildung 7: ROC-Kurve HbA1c bei Diagnose als Prädiktor für fetale Fehlbildungen

5.3. Fetalen Ultraschallbefund in Abhängigkeit zur mütterlichen Glukose (fUS-Studienkollektiv, n=114)

Die Feten hatten in der 22.-24.SSW im Durchschnitt einen Abdomenumfang von 187 ± 20 mm [127-226], eine Bauchhautdicke von $2,2 \pm 0,6$ mm [1,2-4,3] und ein Schätzwert von 612 ± 138 g [262-982]. Der Abdomenumfang lag im Mittel auf der $59. \pm 27.$ [4-97] Percentile und das Schätzwert auf der $45. \pm 29.$ [3-100] Percentile. Der Abdomenumfang betrug in der 25.-26. SSW durchschnittlich 214 ± 14 mm [180-256], die Bauchhautdicke lag bei $2,6 \pm 0,6$ mm [1,6-4,0] und das Schätzwert bei 892 ± 141 g [346-1423]. Die Percentile des Abdomenumfangs lag im Mittel bei 59 ± 27 [4-97] und die des Schätzwertes bei 38 ± 28 [3-100]. In der 27.-28. SSW lag der Abdomenumfang im Mittel bei 240 ± 15 mm [208-276], dessen Percentile bei 53 ± 26 [3-97], die Dicke der Bauchhaut bei $2,9 \pm 0,8$ mm [1,6-5,8], das Schätzwert bei 1228 ± 179 g [899-1710] und die dazugehörige Percentile bei 43 ± 28 [3-100]. In der 29.-30 SSW zeigten sich folgende Werte: Abdomenumfang 264 ± 18 mm [232-314], Percentile des Abdomenumfangs 54 ± 27 [5-97], Bauchhautdicke $3,3 \pm 0,7$ mm [2,0-5,4], Schätzwert 1606 ± 239 g [1172-2293] und dessen Percentile 48 ± 31 [4-100]. In der

31-32. SSW hatten die Feten einen durchschnittlichen Abdomenumfang von 287 ± 20 mm [250-341], die Percentile lag bei 54 ± 27 [6-97], die Bauchhautdicke bei $3,6 \pm 0,9$ mm [1,6-8,3], das Schätzwicht bei 2039 ± 318 g [1460-2943] und die Percentile des Schätzwichtes bei 53 ± 30 [3-100]. In der 33.-34.SSW zeigten sich folgende mittlere Werte: Abdomenumfang 309 ± 22 mm [256-356], Percentile des Abdomenumfangs 56 ± 29 [3-97], Bauchhautdicke $4,1 \pm 0,9$ mm [2,1-6,5], Schätzwicht 2516 ± 397 g [1677-3447], sowie die Percentile des Schätzwichtes 57 ± 31 [3-97]. Der Abdomenumfang lag in der 35.-36.SSW im Durchschnitt bei 331 ± 22 mm [289-386], die Percentile des Abdomenumfangs bei 61 ± 27 [5-97], die Bauchhautdicke bei $4,7 \pm 1,0$ mm [2,6-7,5], das Schätzwicht bei 3058 ± 442 g [2185-4224] und die Percentile des Schätzwichtes bei durchschnittlich 65 ± 28 [3-100]. Die Feten zeigten in der 37.-38. SSW einen mittleren Abdomenumfang von 342 ± 22 mm [302-408], eine mittlere Bauchhautdicke von $5,1 \pm 1,1$ mm [2,5-7,6] und ein mittleres Schätzwicht von 3415 ± 547 g [2762-5441]. Der Abdomenumfang lag in diesem Zeitraum auf der $58. \pm 28$. [5-97] Percentile und das Schätzwicht auf der $63. \pm 29$. [9-100] Percentile (Abbildung 8, 9, 10).

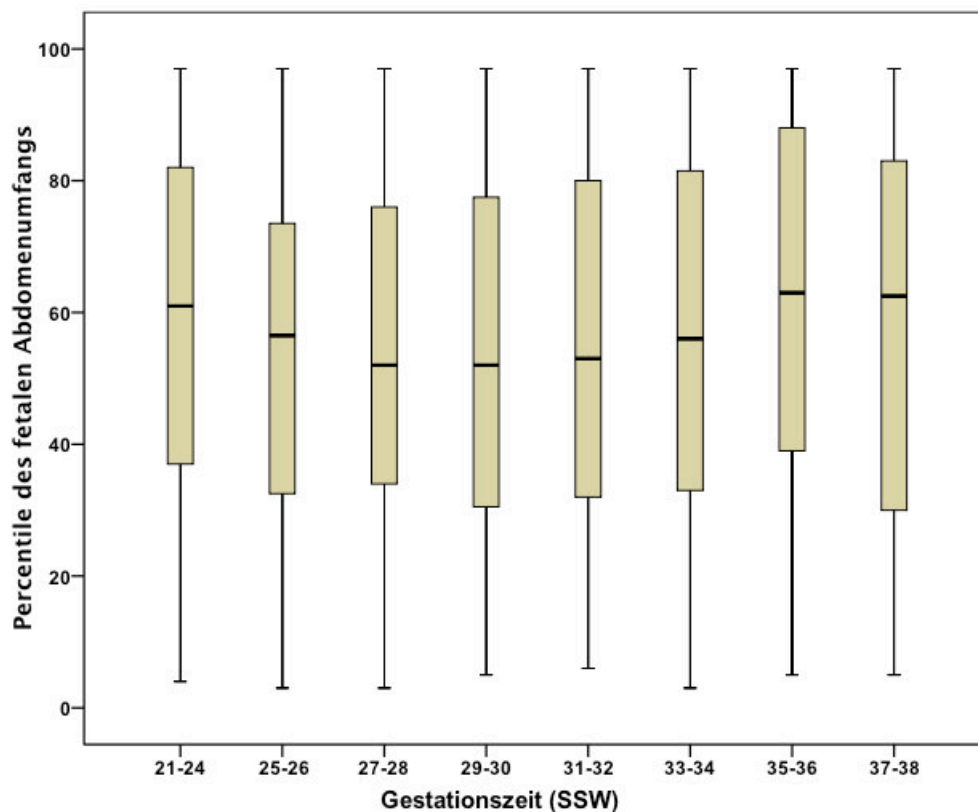


Abbildung 8: Percentile des fetal abdominalumfangs im Verlauf der Schwangerschaft

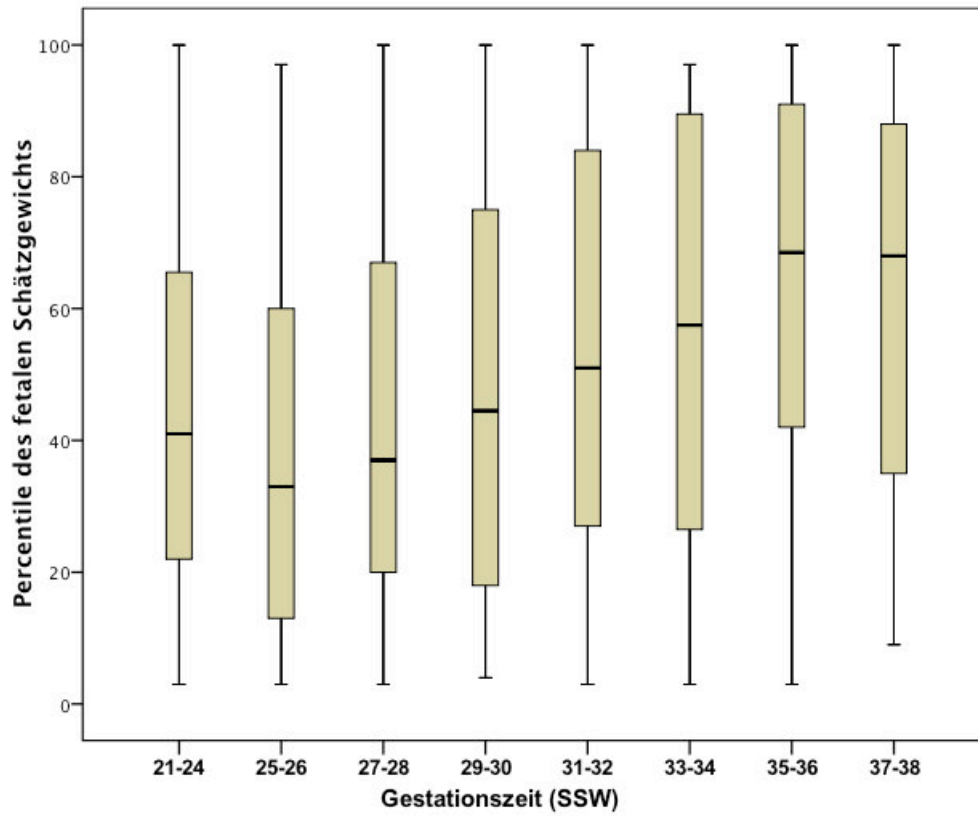


Abbildung 9: Percentile des fetalen Schätzgewichtes im Verlauf der Schwangerschaft

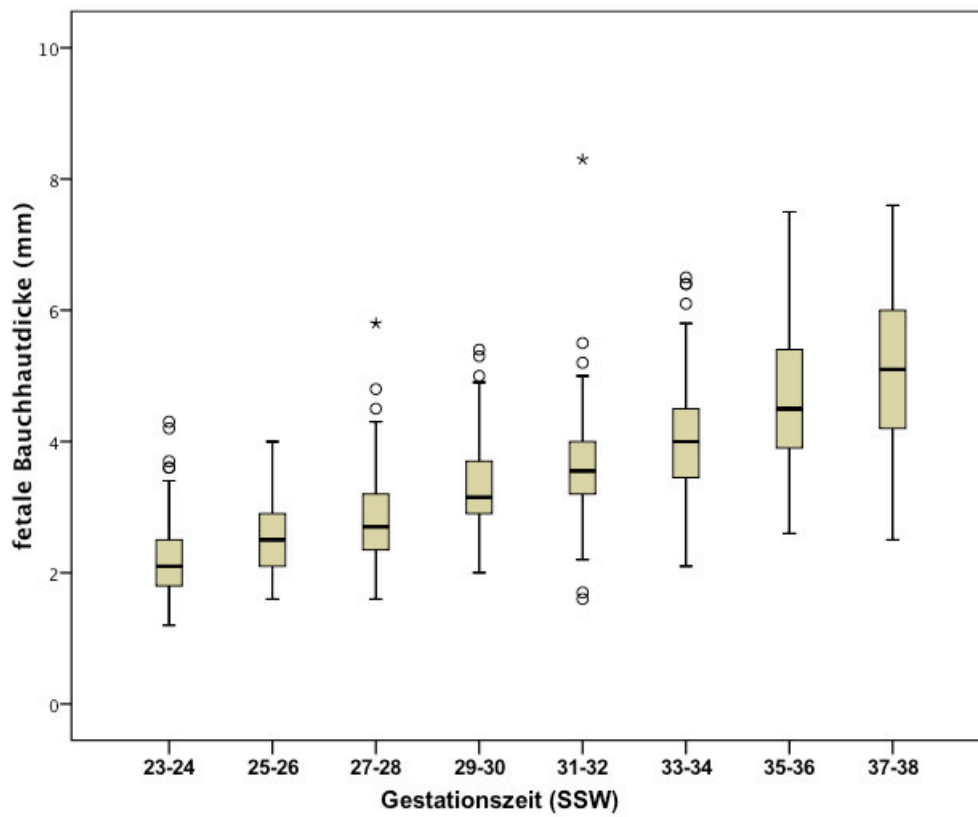


Abbildung 10: Bauchhautdicke (mm) im Verlauf der Schwangerschaft

Im Studienkollektiv fUS lag der mittels fetalem Ultraschall bestimmte Abdomenumfang bei Kindern mit AGA-Geburtsgewicht im Vergleich zu Kindern mit einem LGA-Geburtsgewicht sowohl in der 28.SSW ($237,7 \pm 14,7$ vs. $247,9 \pm 14,9$ mm, $p < 0,05$), der 30. SSW ($259,9 \pm 15,9$ vs. $278,1 \pm 16,8$ mm, $p < 0,001$), der 32. SSW ($284,3 \pm 19,3$ vs. $297,9 \pm 17,7$ mm, $p < 0,05$), der 34. SSW ($304,7 \pm 21,1$ vs. $325,7 \pm 16,0$ mm, $p < 0,001$) als auch der 36. SSW ($325,7 \pm 20,0$ vs. $352,0 \pm 17,7$ mm, $p < 0,001$) und der 38. SSW ($335,5 \pm 19,1$ vs. $341,5 \pm 21,9$ mm, $p < 0,001$) signifikant niedriger (Tabelle 18).

Tabelle 18: Fetaler Abdomenumfang (mm) im Vergleich bei Geburt eines AGA- vs. LGA-Kindes

	AGA	LGA	Signifikanz
28.SSW	$237,7 \pm 14,7$ [207,7-269,4]	$247,9 \pm 14,9$ [227,6-276,3]	$p < 0,05$
30.SSW	$259,9 \pm 15,9$ [232,2-294,7]	$278,1 \pm 16,8$ [251,8-313,7]	$p < 0,001$
32.SSW	$284,3 \pm 19,3$ [249,9-340,9]	$297,9 \pm 17,7$ [274,6-337,1]	$p < 0,05$
34.SSW	$304,7 \pm 21,1$ [256,1-354,3]	$325,7 \pm 16,0$ [299,8-355,5]	$p < 0,001$
36.SSW	$325,7 \pm 20,0$ [288,9-377,2]	$352,0 \pm 17,7$ [318,2-386,3]	$p < 0,001$
38.SSW	$335,5 \pm 19,1$ [302,3-375,0]	$341,5 \pm 21,9$ [302,3-408,4]	$p < 0,001$

In der 23.-24. SSW lag der Abdomenumfang in 32,3% (n=30) der Fälle über der 75. Perzentile und in 17,2% der Fälle (n=16) über der 90. Perzentile. Das Schätzwert lag in 18,3% (n=17) der Fälle über der 75. bzw. in 3,2% (n=3) über der 90. Perzentile.

21,4% (n=18) der gemessenen Abdomenumfänge lagen in der 25.-26. SSW oberhalb der 75. und 7,1% (n=6) oberhalb der 90. Perzentile. Das Schätzwert lag in diesem Zeitraum zu 11,9% (n=10) über der 75. und zu 6,0% (n=5) über der 90. Perzentile.

In der 27.-28. SSW zeigten sich folgende Werte: 25,9% der Abdomenumfänge (n=21) über 75. Perzentile sowie 6,2% (n=5) über 90. Perzentile; Schätzwert 16,0% (n=13) über 75. bzw. 6,2% (n=5) über 90. Perzentile.

In der 29.-30. SSW lagen 28,4% (n=25) der gemessenen Abdomenumfänge über der 75. Perzentile sowie 11,4% (n=10) über der 90. Perzentile. Das Schätzwert lag in diesem Zeitraum bei 22,7% (n=20) über der 75. und bei 13,6% (n=12) über der 90. Perzentile.

Zur 31.-32. SSW stieg die Anzahl der Abdomenumfänge über der 75. Perzentile auf 30,4% (n=28) an. 9,8% (n=9) lagen über der 90. Perzentile. Auch die Anzahl der Schätzwerte über der 75. (30,4%, n=28) bzw. 90. Perzentile (16,3%, n=15) stieg an.

In der 33.-34. SSW zeigten sich folgende Werte: Abdomenumfang über 75. Percentile 31,5% (n=29) und über 90. Percentile 17,4% (n=16), Schätzwicht über 75. Percentile 38,0% (n=35) sowie über 90. Percentile 22,8% (n=21).

Zur 35.-36. SSW zeigte sich ein erneuter Anstieg der Prävalenzen (AU>75. Percentile: 36,7%, n=33; AU>90. Percentile: 20,0%, n=18; SG>75.Percentile: 44,4%, n=40; SG>90: 25,6%, n=23).

In der 37.-38. SSW lagen 35,6% (n=21) der Abdomenumfänge über der 75. und 13,6% (n=8) über der 90. Percentile sowie 45,8% (n=27) der gemessenen Schätzwichte über der 75. und 20,3% (n=12) über der 90. Percentile (Tabelle 19).

Tabelle 19: Fetale Ultraschallparameter: Häufigkeit des Überschreitens der 75. Percentile/ 90. Percentile#

	Abdomenumfang % (n)		Schätzwicht % (n)	
	>75.Percentile	>90. Percentile	>75. Percentile	>90. Percentile
23.-24. SSW (n=93)	32,3 (30)	17,2 (16)	18,3 (17)	3,2 (3)
25.-26. SSW (n=84)	21,4 (18)	7,1 (6)	11,9 (10)	6,0 (5)
27.-28. SSW (n=81)	25,9 (21)	6,2 (5)	16,0 (13)	6,2 (5)
29.-30. SSW (n=88)	28,4 (25)	11,4 (10)	22,7 (20)	13,6 (12)
31.-32. SSW (n=92)	30,4 (28)	9,8 (9)	30,4 (28)	16,3 (15)
33.-34. SSW (n=92)	31,5 (29)	17,4 (16)	38,0 (35)	22,8 (21)
35.-36. SSW (n=90)	36,7 (33)	20,0 (18)	44,4 (40)	25,6 (23)
37.-38. SSW (n=59)	35,6 (21)	13,6 (8)	45,8 (27)	20,3 (12)

#n=112; excl. 2 Patientinnen aufgrund von Therapieverweigerung

Es erfolgte der Vergleich der in der Schwangerschaft erhobenen fetalen Ultraschallparameter zwischen den Kindern, welche bei der Geburt ein LGA- vs. AGA-Geburtsgewicht aufwiesen.

Die Analyse ergab, dass bei Kindern mit LGA-Geburtsgewicht ab der 26. Schwangerschaftswoche signifikant häufiger ein Abdomenumfang über der 75. Percentile, im Vergleich zu Kindern mit AGA-Geburtsgewicht, gemessen wurde (24. SSW: 37,5% vs. 31,6%, n.s.; 26. SSW: 42,9% vs. 17,4%, $p<0,05$; 28. SSW: 50,0% vs. 21,2%, $p<0,05$; 30. SSW: 63,2% vs. 19,4%, $p<0,001$; 32. SSW: 56,3% vs. 25,7%, $p<0,05$; 34. SSW: 66,7% vs. 23,6%, $p<0,001$; 36. SSW: 84,2% vs. 24,3%, $p<0,001$; 38. SSW: 71,4% vs. 25,0%, $p<0,01$).

Ebenso zeigten sich ab der 24. SSW häufiger Abdomenumfänge über der 90. Percentile bei LGA-Babies im Vergleich zu AGA-Babies (24. SSW: 37,5% vs. 13,2%, $p<0,05$; 26. SSW: 14,3% vs. 5,8%, n.s.; 28. SSW: 21,4% vs. 3,0%, $p=0,01$; 30. SSW: 31,6% vs. 6,0%, $p<0,01$; 32. SSW: 18,8% vs. 8,1%, n.s.; 34. SSW: 33,3% vs. 13,9%, n.s.; 36. SSW: 52,6% vs. 11,4%, $p<0,001$; 38. SSW: 42,9% vs. 4,5%, $p<0,001$).

Auch der Abdomenumfang über der 95. Percentile wurde häufiger bei Kindern mit LGA-Geburtsgewicht als bei Kindern mit AGA-Geburtsgewicht gemessen. Dies zeigte sich im gesamten Untersuchungszeitraum, ab der 24. Schwangerschaftswoche (24. SSW: 37,5% vs. 9,2%, $p<0,01$; 26. SSW: 7,1% vs. 1,4%, n.s.; 28. SSW: 21,4% vs. 0,0%, $p<0,001$; 30. SSW: 31,6% vs. 1,5%, $p<0,001$; 32. SSW: 6,3% vs. 4,1%, n.s.; 34. SSW: 22,2% vs. 5,6%, $p<0,05$; 36. SSW: 31,6% vs. 5,7%, $p<0,01$; 38. SSW: 14,3% vs. 2,3%, n.s.).

Die mittels Sonographie gemessene Bauchhautdicke der Feten lag bei Kindern mit LGA-Geburtsgewicht im Vergleich zu Kindern mit AGA-Geburtsgewicht in der Tendenz häufiger über 4,0 mm, jedoch erreichte dieser Unterschied nur in der 36. SSW eine statistische Signifikanz (24. SSW: 6,3% vs. 1,4%, n.s.; 26. SSW: 7,1% vs. 2,9%, n.s.; 28. SSW: 21,4% vs. 10,8%, n.s.; 30. SSW: 17,6% vs. 13,2%, n.s.; 32. SSW: 40,0% vs. 29,2%, n.s.; 34. SSW: 61,1% vs. 48,6%, n.s.; 36. SSW: 94,7% vs. 67,1%, $p<0,05$; 38. SSW: 100,0% vs. 83,7%, n.s.).

Ein Schätzwert über der 90. Percentile zeigte sich in allen Schwangerschaftswochen signifikant häufiger bei LGA-Kindern im Vergleich zu AGA-Kindern (24. SSW: 31,3% vs. 5,6%, $p<0,01$; 26. SSW: 21,4% vs. 2,9%, $p<0,01$; 28. SSW: 21,4% vs. 3,0%, $p=0,01$; 30. SSW: 33,3% vs. 9,0%, $p<0,01$; 32. SSW: 43,8% vs. 11,0%, $p<0,01$; 34. SSW: 50,0% vs. 16,4%, $p<0,01$; 36. SSW: 73,7% vs. 12,9%, $p<0,001$; 38. SSW: 50,0% vs. 11,6%, $p<0,01$).

Im Vergleich der mütterlichen mittleren Blutglukose zeigten sich im Zeitraum der 24.-38. SSW keine Unterschiede zwischen LGA- vs. AGA-Babies (24. SSW: $6,4 \pm 0,8$ vs. $6,5 \pm 1,0$ mmol/l, n.s.; 26. SSW: $6,6 \pm 0,8$ vs. $6,4 \pm 0,8$ mmol/l, n.s.; 28. SSW: $6,4 \pm 0,7$ vs. $6,5 \pm 0,9$ mmol/l, n.s.; 30. SSW: $6,5 \pm 0,6$ vs. $6,5 \pm 0,8$ mmol/l, n.s.; 32. SSW: $6,5 \pm 0,7$ vs. $6,4 \pm 0,7$ mmol/l, n.s.; 34. SSW: $6,6 \pm 1,1$ vs. $6,2 \pm 0,7$ mmol/l, n.s.; 36. SSW: $6,0 \pm 0,8$ vs. $6,0 \pm 0,8$ mmol/l, n.s.; 38. SSW: $6,0 \pm 0,5$ vs. $5,9 \pm 0,6$ mmol/l, n.s.) (Tabelle 20).

Tabelle 20: Fetale Ultraschallparameter im Vergleich von LGA vs. AGA-Babies#

	LGA % (n)	AGA % (n)	Signifikanz
24. SSW			
AU >75	37,5 (6)	31,6 (24)	n.s.
AU>90	37,5 (6)	13,2 (10)	p<0,05
AU≥95	37,5 (6)	9,2 (7)	p<0,01
BHD ≥4 mm	6,3 (1)	1,4 (1)	n.s.
SG Percentile >90.	31,3 (5)	5,6 (4)	p<0,01
MBG 23.-24. SSW (mmol/l)	6,4 ± 0,8 [4,3-7,4]	6,5 ± 1,0 [4,5-9,6]	n.s.
26. SSW			
AU >75	42,9 (6)	17,4 (12)	p<0,05
AU>90	14,3 (2)	5,8 (4)	n.s.
AU≥95	7,1 (1)	1,4 (1)	n.s.
BHD ≥4 mm	7,1 (1)	2,9 (2)	n.s.
SG Percentile >90.	21,4 (3)	2,9 (2)	p<0,01
MBG 25.-26. SSW (mmol/l)	6,6 ± 0,8 [5,0-7,9]	6,4 ± 0,8 [5,2-9,0]	n.s.
28. SSW			
AU >75	50,0 (7)	21,2 (14)	p<0,05
AU>90	21,4 (3)	3,0 (2)	p=0,01
AU ≥95	21,4 (3)	0,0 (0)	p<0,001
BHD ≥4 mm	21,4 (3)	10,8 (7)	n.s.
SG Percentile >90.	21,4 (3)	3,0 (2)	p=0,01
MBG 27.-28. SSW (mmol/l)	6,4 ± 0,7 [5,4-7,4]	6,5 ± 0,9 [4,5-8,6]	n.s.
30. SSW			
AU >75	63,2 (12)	19,4 (13)	p<0,001
AU>90	31,6 (4)	6,0 (6)	p<0,01
AU ≥95	31,6 (6)	1,5 (1)	p<0,001
BHD ≥4 mm	17,6 (3)	13,2 (9)	n.s.
SG Percentile >90.	33,3 (6)	9,0 (6)	p<0,01
MBG 29.-30. SSW (mmol/l)	6,5 ± 0,6 [5,3-7,7]	6,5 ± 0,8 [5,0-8,9]	n.s.
32. SSW			
AU >75	56,3 (9)	25,7 (19)	p<0,05
AU>90	18,8 (3)	8,1 (6)	n.s.
AU ≥95	6,3 (1)	4,1 (3)	n.s.
BHD ≥4 mm	40,0 (6)	29,2 (21)	n.s.
SG Percentile >90.	43,8 (7)	11,0 (8)	p<0,01
MBG 31.-32. SSW (mmol/l)	6,5 ± 0,7 [4,9-7,6]	6,4 ± 0,7 [5,3-8,4]	n.s.

	LGA % (n)	AGA % (n)	Signifikanz
34. SSW			
AU >75	66,7 (12)	23,6 (17)	p<0,001
AU >90	33,3 (6)	13,9 (10)	n.s.
AU ≥95	22,2 (4)	5,6 (4)	p<0,05
BHD ≥4 mm	61,1 (11)	48,6 (35)	n.s.
SG Percentile >90.	50,0 (9)	16,4 (12)	p<0,01
MBG 33.-34. SSW (mmol/l)	6,6 ± 1,1 [5,3-10,4]	6,2 ± 0,7 [4,8-8,2]	n.s.
36. SSW			
AU >75	84,2 (16)	24,3 (17)	p<0,001
AU >90	52,6 (10)	11,4 (8)	p<0,001
AU ≥95	31,6 (6)	5,7 (4)	p<0,01
BHD ≥4 mm	94,7 (18)	67,1 (47)	p<0,05
SG Percentile >90.	73,7 (14)	12,9 (9)	p<0,001
MBG 35.-36. SSW (mmol/l)	6,0 ± 0,8 [4,9-8,3]	6,0 ± 0,8 [4,1-8,5]	n.s.
38. SSW			
AU >75	71,4 (10)	25,0 (11)	p<0,01
AU >90	42,9 (6)	4,5 (2)	p<0,001
AU ≥95	14,3 (2)	2,3 (1)	n.s.
BHD ≥4 mm	100,0 (14)	83,7 (36)	n.s.
SG Percentile >90.	50,0 (7)	11,6 (5)	p<0,01
MBG 37.-38. SSW (mmol/l)	6,0 ± 0,5 [5,3-7,2]	5,9 ± 0,6 [4,3-7,5]	n.s.

#n=112; excl. 2 Patientinnen aufgrund von Therapieverweigerung

Bei Einzelbetrachtung der Percentilenverläufe von Kindern, welche ein LGA-Geburtsgewicht aufwiesen, zeigte sich nicht bei allen Feten im Untersuchungszeitraum durchgängig ein Abdomenumfang über der 75. Percentile und höher. Die Patienten 2,3,4,7 und 10 lagen mit dem Abdomenumfang im Zeitraum 24.-38. SSW stetig über der 75. Percentile. Bei Patient 1 lag der Abdomenumfang in der 32. und 38. SSW unter der 75. Percentile. Patient 5 zeigte ab der 32. SSW Abdomenumfänge über der 75. Percentile. Ab der 26. SSW entwickelte Patient 6 einen Abdomenumfang über der 75. Percentile, wobei ein Ausreißer in der 34. SSW zu verzeichnen war. Bei Patient 9 zeigte sich ein Abfall des Abdomenumfangs auf die 34. Percentile in der 36. SSW (Abbildung 11).

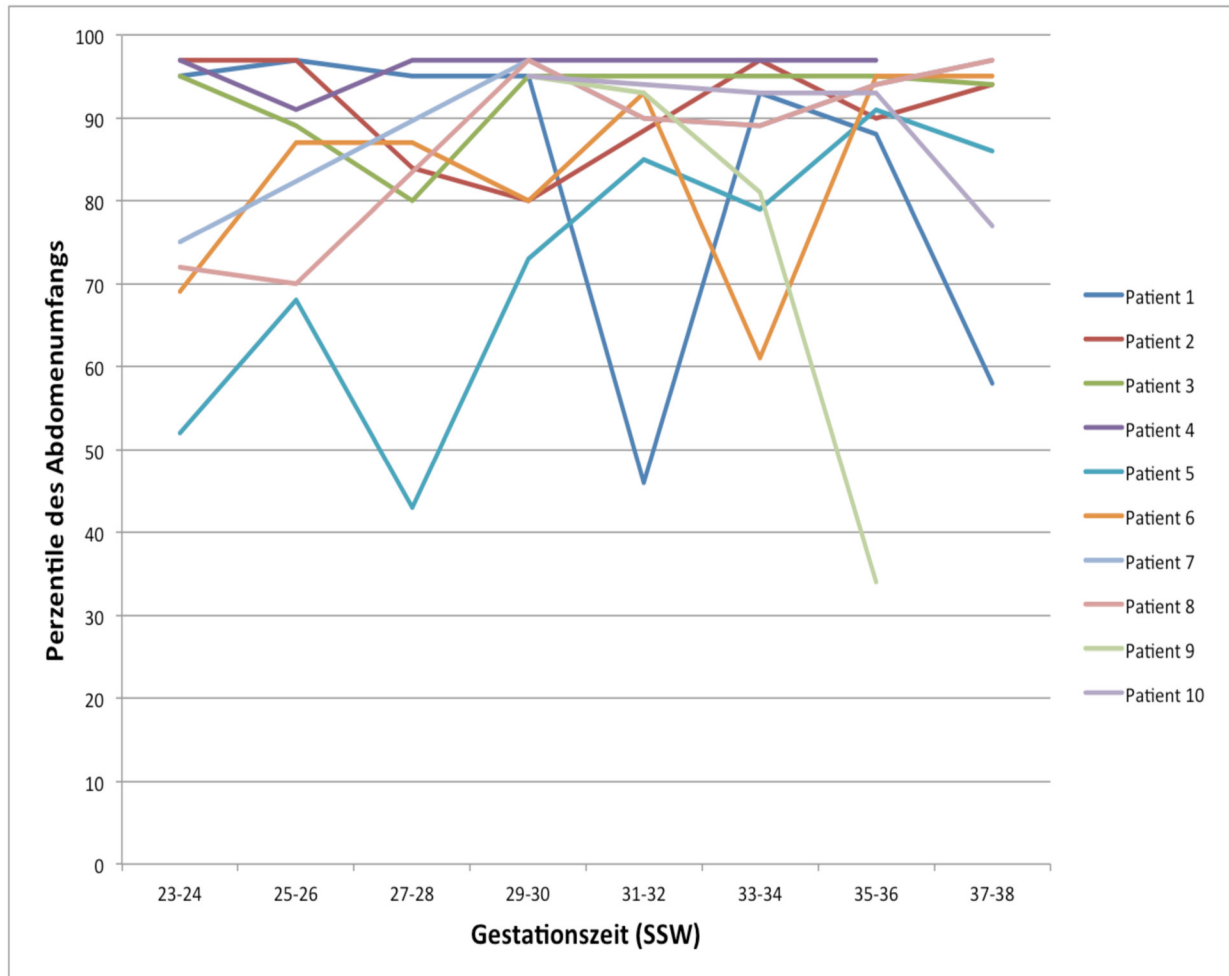


Abbildung 11: Ausgewählte Perzentilenverläufe des fetalen Abdomenumfangs bei LGA-Kindern

5.3.1. Testgüte und Grenzwerte der fetalen Ultraschallparameter

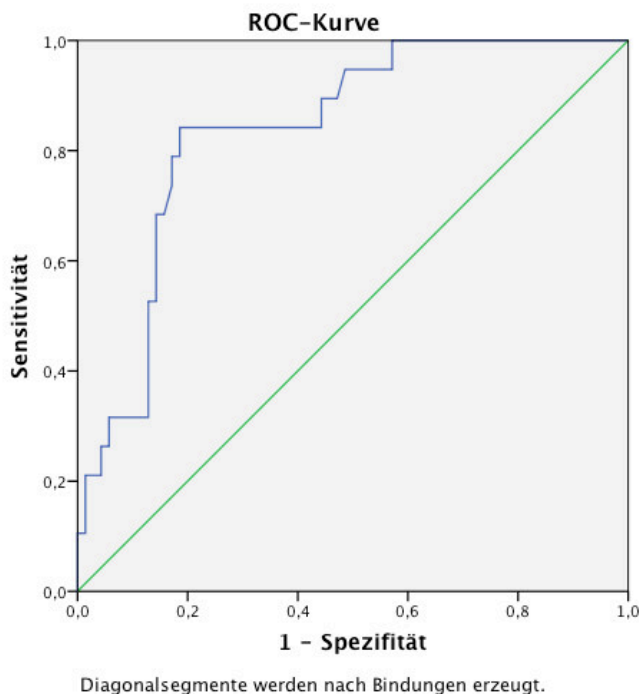
Der auf die Gestationszeit bezogene Abdomenumfang in Millimetern ist ab der 23.SSW ein signifikanter Prädiktor für ein Geburtsgewicht des Kindes über der 90. Perzentile.

Bei der Analyse mittels ROC-Kurve zeigte sich in der 23.-24.SSW eine Area under the Curve (AUC) von 0,698 ($p < 0,05$), in der 25.-26.SSW eine AUC von 0,744 ($p < 0,01$), in der 27.-28.SSW eine AUC von 0,674 ($p < 0,05$) sowie in der 29.-30. SSW eine AUC von 0,789 ($p < 0,001$) und in der 31.-32.SSW eine AUC von 0,709 ($p < 0,01$). Weiterhin betrug die AUC in der 33.-34. SSW 0,709 ($p < 0,001$), in der 35.-36. SSW 0,838 ($p < 0,001$) und in der 37.-38. SSW 0,821 ($p < 0,001$). Da die AUC in der 35.-36. SSW (0,838; $p < 0,001$) den größten Wert annahm, gilt der Abdomenumfang in diesen Schwangerschaftswochen als signifikantester Prädiktor für die Geburt eines LGA-Kindes (Tabelle 21, Abbildung 12).

Tabelle 21: Abdomenumfang (mm) im Verlauf der Schwangerschaft als Prädiktor für LGA-Geburtsgewicht#

Testvariable: Abdomenumfang (mm)	AUC	Signifikanz	Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
23.-24.SSW	0,698	p<0,05	0,561	0,835
25.-26.SSW	0,744	p<0,01	0,602	0,886
27.-28.SSW	0,674	p<0,05	0,530	0,819
29.-30.SSW	0,789	p<0,001	0,685	0,894
31.-32.SSW	0,709	p<0,01	0,590	0,828
33.-34.SSW	0,709	p<0,001	0,691	0,890
35.-36.SSW	0,838	p<0,001	0,746	0,929
37.-38.SSW	0,821	p<0,001	0,714	0,929

#n=112; excl. 2 Patientinnen aufgrund von Therapieverweigerung

**Abbildung 12:** ROC-Kurve: Fetalen Abdomenumfang (mm) 35.-36. SSW

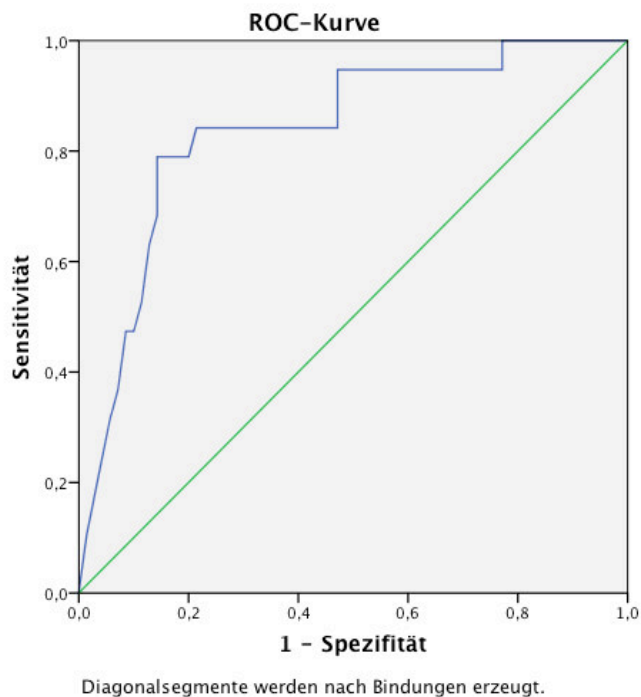
Die Percentile des Abdomenumfangs in den entsprechenden SSW ist ebenfalls ein signifikanter Prädiktor für ein Geburtsgewicht über der 90. Percentile, da die AUC der ROC Kurven in den SSW 23-38 >0,5 lag.

Die AUC betrug in der 23.-24. SSW 0,655 ($p=0,052$), in der 25.-26. SSW 0,703 ($p<0,05$), in der 27.-28. SSW 0,681 ($p<0,05$) und in der 29.-30. SSW 0,794 ($p<0,001$). In der 31.-32. SSW zeigte sich eine AUC von 0,704 ($p<0,05$), in der 33.-34. SSW eine AUC von 0,790 ($p<0,001$) sowie in der 35.-36. SSW eine AUC von 0,838 ($p<0,001$) und 0,826 ($p<0,001$) in der 37.-38. SSW. Die größte Area under the Curve der ROC-Kurve ergab sich in der 35.-36. SSW (Tabelle 22, Abbildung 13).

Tabelle 22: Percentile des fetalen Abdomenumfangs im Verlauf der Schwangerschaft als Prädiktor für LGA-Geburtsgewicht #

Testvariable: Abdomenumfang Per- centile	AUC	Signifikanz	Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
23.-24.SSW	0,655	p=0,052	0,511	0,799
25.-26.SSW	0,703	p<0,05	0,556	0,851
27.-28.SSW	0,681	p<0,05	0,518	0,843
29.-30.SSW	0,794	p<0,001	0,680	0,908
31.-32.SSW	0,704	p<0,05	0,565	0,842
33.-34.SSW	0,790	p<0,001	0,682	0,897
35.-36.SSW	0,838	p<0,001	0,737	0,940
37.-38.SSW	0,826	p<0,001	0,714	0,939

#n=112; excl. 2 Patientinnen aufgrund von Therapieverweigerung

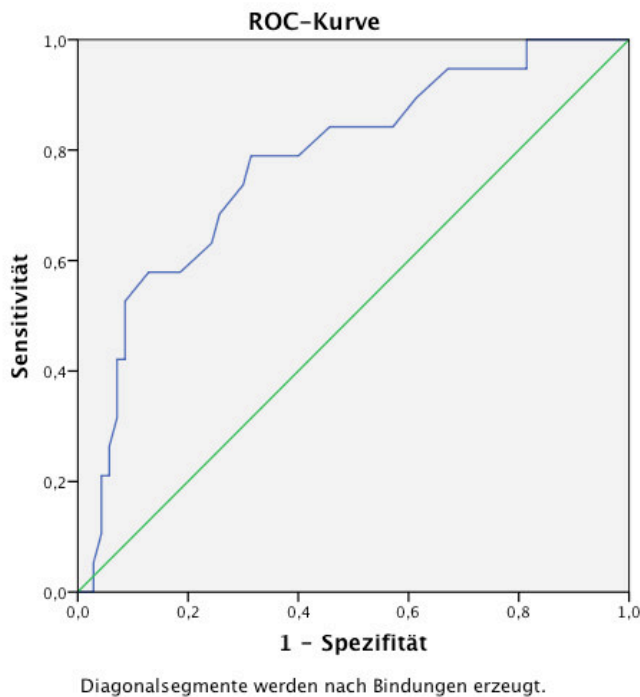
**Abbildung 13:** ROC-Kurve: Percentile des fetalen Abdomenumfangs 35.-36. SSW

Bei Analyse der Bauchhautdicke mittels ROC-Kurve zeigten sich folgende Werte der AUC: 23.-24. SSW 0,579 (n.s.), 25.-26. SSW 0,558 (n.s.), 27.-28. SSW 0,615 (n.s.), 29.-30. SSW 0,658 (p<0,05), 31.-32. SSW 0,591 (n.s.), 33.-34. SSW 0,709 (p<0,01) sowie 35.-36. SSW 0,778 (p<0,001) und 37.-38. SSW 0,768 (p<0,01). Die AUC lag auch hier in allen analysierten SSW über 0,5. Wobei sich der größte Wert der AUC erneut in der 35.-36. SSW ergab (0,778; p<0,001) und somit auch die BHD in dieser SSW am prädiktivsten für ein Geburtsgewicht über der 90. Percentile war (Tabelle 23, Abbildung 14).

Tabelle 23: Fetale Bauchhautdicke (mm) im Verlauf der Schwangerschaft als Prädiktor für LGA-Geburtsgewicht #

Testvariable: Bauchhautdicke (mm)	AUC	Signifikanz	Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
23.-24.SSW	0,579	n.s.	0,436	0,722
25.-26.SSW	0,558	n.s.	0,426	0,690
27.-28.SSW	0,615	n.s.	0,443	0,786
29.-30.SSW	0,658	p<0,05	0,529	0,786
31.-32.SSW	0,591	n.s.	0,429	0,754
33.-34.SSW	0,709	p<0,01	0,572	0,846
35.-36.SSW	0,778	p<0,001	0,660	0,896
37.-38.SSW	0,768	p<0,01	0,646	0,891

#n=112; excl. 2 Patientinnen aufgrund von Therapieverweigerung

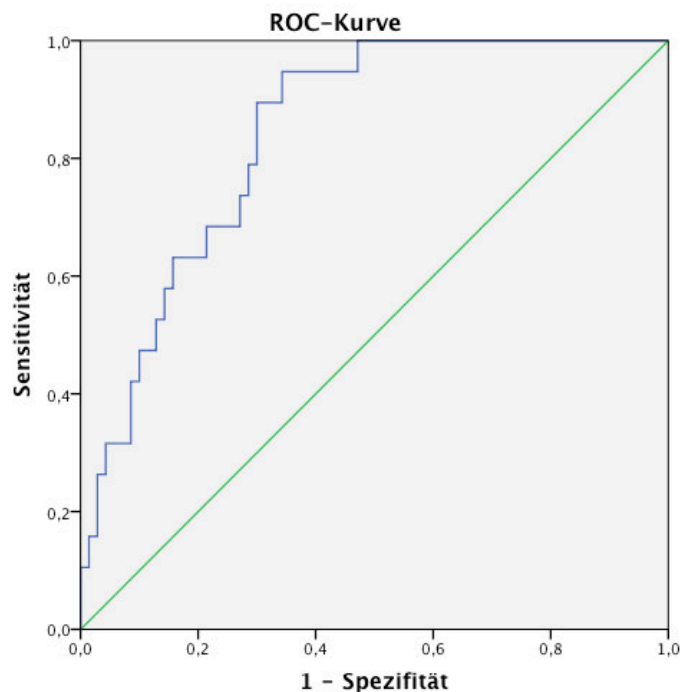
**Abbildung 14:** ROC-Kurve: Fetale Bauchhautdicke (mm) 35.-36. SSW

Bei Betrachtung des Schätzwertes als Prädiktor für die Geburt eines LGA-Kindes zeigte sich in der 23.-24. SSW eine AUC von 0,662 ($p<0,05$), in der 25.-26. SSW eine AUC von 0,708 ($p<0,05$), in der 27.-28. SSW eine AUC von 0,665 ($p=0,053$) sowie in der 29.-30. SSW eine AUC von 0,759 ($p=0,001$) und in der 31.-32. SSW eine AUC von 0,709 ($p<0,01$). In der 33.-34. SSW betrug die AUC 0,774 ($p<0,001$), in der 35.-36. SSW 0,842 ($p<0,001$) und in der 37.-38. SSW 0,797 ($p=0,001$). Die Fläche unterhalb der ROC Kurve war auch hier in der 35.-36. SSW am größten (AUC: 0,842; $p<0,001$) (Tabelle 24, Abbildung 15).

Tabelle 24: Fetales Schätzwicht (g) im Verlauf der Schwangerschaft als Prädiktor für LGA- Geburtsgewicht #

Testvariable: Schätzwicht (g)	AUC	Signifikanz	Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
23.-24.SSW	0,662	$p<0,05$	0,518	0,806
25.-26.SSW	0,708	$p<0,05$	0,564	0,851
27.-28.SSW	0,665	$p=0,053$	0,521	0,810
29.-30.SSW	0,759	$p=0,001$	0,647	0,870
31.-32.SSW	0,709	$p<0,01$	0,585	0,832
33.-34.SSW	0,774	$p<0,001$	0,672	0,877
35.-36.SSW	0,842	$p<0,001$	0,759	0,926
37.-38.SSW	0,797	$p=0,001$	0,679	0,915

#n=112; excl. 2 Patientinnen aufgrund von Therapieverweigerung

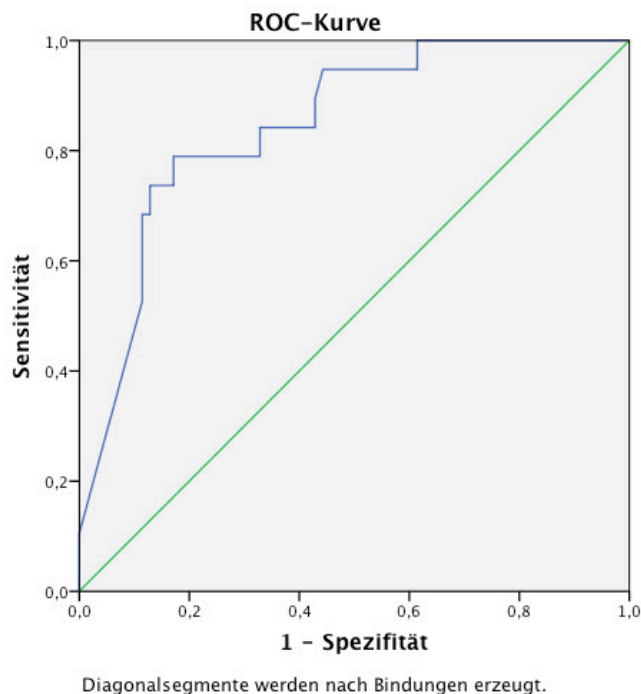
**Abbildung 15:** ROC-Kurve: Fetales Schätzwicht (g) 35.-36. SSW

Die Analyse der Percentile des Schätzwichtes als Prädiktor für ein Geburtsgewicht der Kinder über der 90. Percentile ergab folgende Werte der AUC: in der 23.-24. SSW 0,628 (n.s.), in der 25.-26. SSW 0,675 ($p<0,05$), in der 27.-28. SSW 0,649 (n.s.), in der 29.-30. SSW 0,755 ($p=0,001$), in der 31.-32. SSW 0,722 ($p<0,01$), in der 33.-34. SSW 0,788 ($p<0,001$) sowie in der 35.-36. SSW 0,847 ($p<0,001$) und in der 37.-38. SSW 0,794 ($p=0,001$). Die AUC nahm in der 35.-36. SSW mit 0,847 ($p<0,001$) den größten Wert an. Somit gilt auch die Percentile des Schätzwichtes in dieser SSW als prädiktivster Wert in Bezug auf ein LGA Geburtsgewicht der Kinder (Tabelle 25, Abbildung 16).

Tabelle 25: Percentile des Schätzwichtes im Verlauf der Schwangerschaft als Prädiktor für LGA-Geburtsgewicht #

Testvariable: Schätzwicht Percentile	AUC	Signifikanz	Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
23.-24.SSW	0,628	n.s.	0,458	0,797
25.-26.SSW	0,675	p<0,05	0,518	0,833
27.-28.SSW	0,649	n.s.	0,468	0,830
29.-30.SSW	0,755	p=0,001	0,627	0,884
31.-32.SSW	0,722	p<0,01	0,589	0,855
33.-34.SSW	0,788	p<0,001	0,689	0,887
35.-36.SSW	0,847	p<0,001	0,755	0,939
37.-38.SSW	0,794	p=0,001	0,669	0,919

#n=112; excl. 2 Patientinnen aufgrund von Therapieverweigerung

**Abbildung 16:** ROC-Kurve: Fetales Schätzwicht (Percentile) 35.-36. SSW

Beim Vergleich der jeweils höchsten AUC-Werte der einzelnen Ultraschallparameter, welche sich alle in der 35.-36. SSW zeigten, ergab die AUC der Percentile des Schätzwichtes (0,847 ;p<0,001) den größten Wert. Die AUC des Abdomenumfangs in mm (0,838, p<0,001) und die AUC der Percentile des Abdomenumfangs (0,838, p<0,001) waren gleich groß und nur gering kleiner, als die AUC der Percentile des Schätzwichtes. Das Schätzwicht in Gramm erreichte die zweit größte AUC (0,842; p<0,001). Die Bauchhautdicke in mm erreichte mit 0,778 (p<0,001) den kleinsten Wert der AUC (Tabelle 26).

Tabelle 26: AUC der Testvariablen in der 35.-36. SSW #

Testvariablen 35.-36.SSW	AUC	Signifikanz	Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
Abdomenumfang (mm)	0,838	p<0,001	0,746	0,929
Abdomenumfang Percentile	0,838	p<0,001	0,737	0,940
Bauchhautdicke (mm)	0,778	p<0,001	0,660	0,896
Schätzwicht (g)	0,842	p<0,001	0,759	0,926
Schätzwicht Percentile	0,847	p<0,001	0,755	0,939

#n=112; excl. 2 Patientinnen aufgrund von Therapieverweigerung

Der Grenzwert legt fest, ab wann das Ergebnis als positiv betrachtet wird. In diesem Fall, ab welchem Wert der einzelnen Ultraschallparameter von einem LGA-Geburtsgewicht ausgegangen werden kann.

Der Grenzwert der höchsten Sensitivität in Abhängigkeit zur Spezifität betrug für den Abdomenumfang 342,0 mm. Hier lagen die Sensitivität bei 84,2% und die Spezifität bei 81,4%. Bei einem Abdomenumfang von 350,0 mm betrug die Sensitivität 47,4% und die Spezifität 87,1%.

Die höchste Sensitivität (78,9%) in Abhängigkeit zur Spezifität (85,7%) zeigte sich auf der 87. Percentile des Abdomenumfangs. Bei dem Grenzwert der 76. Percentile betrug die Sensitivität 84,2% und die Spezifität 75,7%, beim Grenzwert 91. Percentile lag die Spezifität gering höher (88,6%), allerdings betrug die Sensitivität nur 52,6%.

Bei einem Cut-Off der Bauchhautdicke von 4,9 mm, in der 35.-36. SSW, ergaben sich die höchsten Werte für Sensitivität (78,9%) in Abhängigkeit zur Spezifität (68,6%). Eine Sensitivität von 68,4% und Spezifität von 74,3% erreicht der Grenzwert von 5,0 mm Bauchhautdicke.

Für das Schätzwicht in Gramm, in der 35.-36. SSW, stellte der Cut-Off von 2990,5g den Wert mit der höchsten Sensitivität (94,7%) in Abhängigkeit zur Spezifität (65,7%) für ein LGA-Geburtsgewicht dar. Legte man als Grenzwert ein Gewicht von 3305,0 g fest, stieg die Spezifität auf 84,3% an, die Sensitivität lag bei 63,2 %.

Die höchsten Werte für Sensitivität (78,9%) in Abhängigkeit zur Spezifität (82,9%) ergaben sich auf der 87. Percentile des Schätzwichtes. Bei einem Cut-Off der 76. Percentile lag die Sensitivität bei 84,2% und die Spezifität bei 67,1% und bei einem Cut-Off der 91. Percentile lagen die Spezifität bei 87,1% und die Sensitivität bei 73,7% (Tabelle 27).

Tabelle 27: Grenzwerte der Testvariablen bzgl. der Vorhersagbarkeit eines LGA-Babies für die 35.-36. SSW

	AU (mm)	AU Percentile	BHD (mm)	SG (g)	SG Percentile
Grenzwert (Sensitivität/ Spezifität)	342,0 (84,2%/81,4%)	76 (84,2%/75,7%)	4,9 (78,9%/68,6%)	2990,5 (94,7%/65,7%)	76 (84,2%/67,1%)
	350,0 (47,4%/87,1%)	87 (78,9%/85,7%)	5,0 (68,4%/74,3%)	3305,0 (63,2%/84,3%)	87 (78,9%/82,9%)
		91 (52,6%/88,6%)			91 (73,7%/87,1%)
AUC	0,838	0,838	0,778	0,842	0,847

5.3.2. Testgüte und Grenzwerte der mittleren Blutglukose und des HbA1c

Die Betrachtung der mittleren Blutglukose als Prädiktor für LGA-Kinder mittels ROC Kurve ergab eine AUC in der 23.-24. SSW von 0,505 (n.s.), in der 25.-26. SSW von 0,611 (n.s.), in der 27.-28. SSW von 0,474 (n.s.), sowie in der 29.-30. SSW von 0,515 (n.s.) und in der 31.-32. SSW von 0,580 (n.s.). Im Zeitraum der 33.-34. SSW ergab sich eine AUC von 0,596 (n.s.), in der 35.-36. SSW eine AUC von 0,443 (n.s.) und in der 37.-38. SSW eine AUC von 0,563 (n.s.). Nicht in allen untersuchten SSW konnte die Fläche unter der ROC-Kurve den Wert von 0,5 überschreiten, zudem zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse (Tabelle 28).

Tabelle 28: Mittlere Blutglukose im Verlauf der Schwangerschaft als Prädiktor für LGA- Geburtsgewicht #

Testvariable: Mittlere Blutglukose (mmol/l)	AUC	Signifikanz	Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
23.-24.SSW	0,505	n.s.	0,344	0,665
25.-26.SSW	0,611	n.s.	0,442	0,779
27.-28.SSW	0,474	n.s.	0,303	0,645
29.-30.SSW	0,515	n.s.	0,376	0,655
31.-32.SSW	0,580	n.s.	0,430	0,731
33.-34.SSW	0,596	n.s.	0,447	0,744
35.-36.SSW	0,443	n.s.	0,292	0,594
37.-38.SSW	0,563	n.s.	0,388	0,738

#n=112; excl. 2 Patientinnen aufgrund von Therapieverweigerung

Der HbA1c vor Entbindung kann als Prädiktor für die Geburt eines Kindes mit Geburtsgewicht über der 90. Percentile angesehen werden (AUC=0,672, 95%-CI: 0,585-0,759, p=0,001). Die bestimmten Grenzwerte legen fest, ab welchem HbA1c-Wert vor der Entbindung von einem LGA-Geburtsgewicht ausgegangen werden kann.

Der Grenzwert von 6,0% erreichte die höchsten Werte für Sensitivität (75,0%) in Abhängigkeit zur höchsten Spezifität (50,0%). Bei einem Grenzwert von 6,2%, welches dem HbA1c-Grenzwert für Gesunde entspricht, liegt die Sensitivität bei 63,6% sowie die Spezifität bei 56,7%. Ein Grenzwert von 6,7%, somit 0,5% oberhalb des oberen Referenzgrenzwertes der jeweiligen Labormethode, erreicht eine geringere Sensitivität von 38,6%, aber eine höhere Spezifität von 82,2%. Liegt der HbA1c-Grenzwert 1,0% oberhalb des Referenzgrenzwertes der verwendeten Labormethode, bei 7,2%, so liegt die Sensitivität lediglich bei 18,2%, die Spezifität beträgt 91,1% (Tabelle 29, Abbildung 17).

Tabelle 29: Grenzwerte des HbA1c vor Entbindung als Prädiktor für LGA-Babies

	Grenzwert	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
HbA1c vor Entbindung (%)	6,0	75,0	50,0
	6,2	63,6	56,7
	6,7	38,6	82,2
	7,2	18,2	91,1

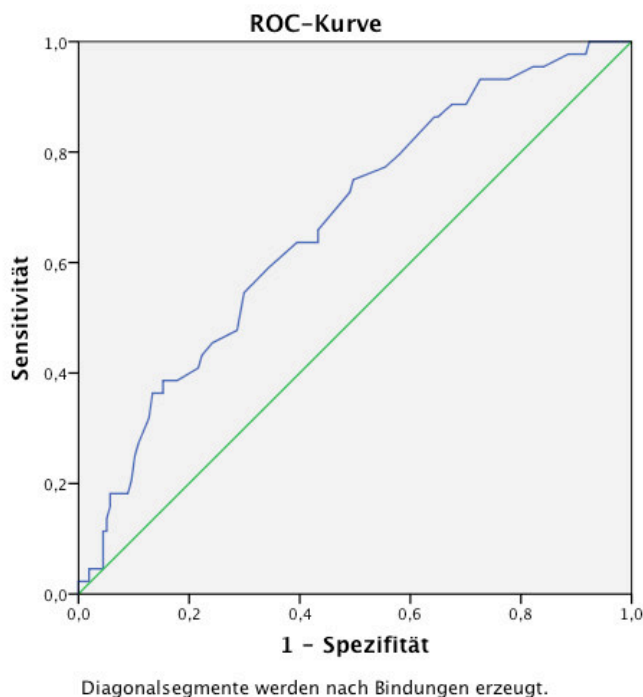


Abbildung 17: ROC-Kurve: HbA1c vor Entbindung als Prädiktor für LGA-Babies

6. Diskussion

6.1. Fetal Outcome

Risikofaktoren für erhöhte kindliche Morbidität

Die Qualität der Stoffwechseleinstellung perikonzeptionell und im Verlauf der Schwangerschaft ist ausschlaggebend für einen komplikationslosen Schwangerschaftsverlauf sowie für die Geburt eines gesunden Kindes. Der erhöhte HbA1c stellt einen wichtigen Risikofaktor für die Entwicklung fetaler Fehlbildungen und Makrosomien dar. In Studien zeigte sich bei Frauen mit hyperglykämischer Stoffwechsellage, zum Zeitpunkt der Konzeption sowie im Verlauf des ersten Trimenons, eine höhere Rate perinataler Mortalität sowie kongenitaler Fehlbildungen (Boulot et al. 2003, Hunger-Dathe et al. 2005).

In Folge dessen wird von der DDG eine präkonzeptionelle HbA1c-Einstellung von nicht mehr als 0,5-1,0% oberhalb des oberen Referenzgrenzwertes der verschiedenen Labormethoden, sowie nach Diagnose der Schwangerschaft ein HbA1c im Referenzbereich für Gesunde, gefordert (Kleinwechter et al. 2014).

In unserer Studie zeigte sich bei 6,5% der Patientinnen noch vor der Entbindung ein HbA1c von $\geq 8,0\%$ und somit eine eindeutig chronisch hyperglykämische Stoffwechsellage. Diese Patientinnen konsultierten die Spezialprechstunde signifikant später und wiesen schon vor der Indexgravidität hyperglykämische Stoffwechsellagen auf. Patientinnen mit einem HbA1c von $\geq 8,0\%$ hatten in der Tendenz einen geringeren Schulabschluss und waren signifikant häufiger Arbeitslos. Der HbA1c war bei Frauen mit Abitur und Realschulabschluss sowohl prägravid als auch im Verlauf der Schwangerschaft signifikant niedriger als bei Frauen mit Hauptschul- bzw. ohne Schulabschluss. Bei arbeitslosen Schwangeren zeigten sich präkonzeptionell und bei Diagnosestellung signifikant höhere HbA1c-Werte sowie eine höhere Rate an Frühgeburten als bei berufstätigen Schwangeren. Ähnliche Ergebnisse erzielten Dupre et al. in den USA, bei Ihnen waren HbA1c-Werte $\geq 7,0\%$ signifikant mit einem niedrigeren Bildungsniveau assoziiert (Dupre et al. 2015). Infolge kognitiver Grenzen der selbstständigen täglichen Therapieentscheidung könnte es zum Nichterreichen des Therapieziels gekommen sein. Weiterhin könnte die fehlende Einsicht bzw. das fehlende Wissen bezüglich der Notwendigkeit der perikonzeptionellen Normoglykämie eine Rolle spielen. Durch die Langzeitarbeitslosigkeit

keit könnten mentale Passivität sowie „Nichtwollen“ bedingt sein und Einfluss auf das Nichterreichen des Therapieziels genommen haben.

Eine diabetische Nephropathie in der Gravidität geht mit einem erhöhten fetalen und neonatalen Risiko einher. Schon bei einer Mikroalbuminurie während der Schwangerschaft steigt die Rate an Frühgeburten, Kindern mit hypertrophem Geburtsgewicht sowie der Präeklampsie als Schwangerschaftskomplikation (Ekblom et al. 2001). In dem von uns untersuchten Studienkollektiv zeigte sich im Zeitraum von 1994-2014 eine Nephropathierate von 12,7%. In einer vergleichbaren finnischen Studie zeigte sich im Zeitraum von 1988-1999 eine Nephropathierate von 14,7% sowie 6,5% im Zeitraum von 2000-2011, bei Frauen mit Diabetes mellitus Typ 1 (Klemetti et al. 2015). Die Reduktion der Nephropathieprävalenzen in Untersuchungen nach 2000 sind sicherlich auf die verbesserten Therapiemöglichkeiten des Diabetes mellitus – aber insbesondere auf die konsequente Umsetzung einer intensivierten Insulintherapie entsprechend den Ergebnissen der DCCT-Studie zurückzuführen (DCCT Research Group 1991). Da sich die Therapiezeiträume zwischen den beiden Studien überschneiden, sind die Nephropathieraten jedoch annähernd vergleichbar, wobei in der finnischen Vergleichsstudie der Diabetes mellitus Typ 2 nicht berücksichtigt wurde. Hierzu liegen allerdings auch in Deutschland nur spärlich Daten vor. Bei 8,0% der Patientinnen des untersuchten Studienkollektivs trat eine Proteinurie ($>300\text{mg/l}$ in 24h) in der Schwangerschaft auf, wobei bei 4,2% dieser Patientinnen bereits prägravid eine Nephropathie diagnostiziert wurde. Somit war bei 3,8% der Patientinnen die Proteinurie eine Schwangerschaftskomplikation.

In unserer Studie zeigten sich bei Patientinnen mit bereits prägravid bestehender Nephropathie höhere Raten für Präeklampsien/Eklampsien (40,7% vs. 10,2%, $p<0,001$), Frühgeburten (51,9% vs. 21,5%, $p<0,01$) sowie ein SGA-Geburtsgewicht der Kinder (14,8% vs. 8,6%, n.s.) im Vergleich zu Frauen ohne Nephropathie. Die Dänen Damm et al. beschrieben vergleichbare Präeklampsieraten mit 36,0% für Diabetes mellitus Typ 1 und 40,0% für Diabetes mellitus Typ 2 bei vorbestehender Nephropathie. Die Anzahl der Frühgeburten mit 60,0-82,0% sowie die Geburten von Kindern mit einem SGA-Geburtsgewicht mit einer Prävalenz von 36,0-40,0%, lagen in deren Studienkollektiv deutlich höher als im Vergleich zum hier untersuchten Studienkollektiv (Damm et al. 2013). Auch im Vergleich zu den Studienergebnissen von Ekblom et al. aus dem Jahr 2001 zeigten sich im untersuchten Studienkollektiv an der Universitätsklinik Jena weniger Präeklampsien/Eklampsien sowie Frühgeburten und SGA-Babies (Ekblom et al. 2001).

Es ergab sich im untersuchten Studienkollektiv ein erhöhtes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen bei Patientinnen mit vorbestehender diabetischer Nephropathie im Vergleich zu Patientinnen ohne Nephropathie. Durch engmaschige Betreuung mit dem Anstreben der Normoglykämie konnte die Rate der Komplikationen in unserem Studienkollektiv, im Vergleich zu anderen Studien, jedoch gesenkt werden. Patientinnen mit Diabetes mellitus und Nephropathie weisen für die Schwangerschaft eine Hochrisikokonstellation auf. Zum Erreichen einer komplikationslosen Gravidität und der Geburt eines gesunden Kindes bedarf es der Betreuung von erfahrenen Diabetologen, Nephrologen und Gynäkologen, die die Schwangerschaft in enger kollegialer Kooperation betreuen.

6.2. Vergleich der Studienkollektive müBG vs. fUS

Therapieergebnisse: Erreichen der Normoglykämie

Aufgrund des erhöhten Risikos für fetale Komplikationen, bei einer Schwangerschaft mit präkonzeptionell bestehendem Diabetes mellitus, empfiehlt die DDG seit 2006 zusätzlich zu den Ultraschalluntersuchungen nach den Mutterschaftsrichtlinien weitere Ultraschallkontrollen in einem 2-4wöchigen Abstand. Diese sonographischen Kontrollen erfolgen ergänzend zur Therapieüberwachung durch regelmäßige Bestimmungen des HbA1c als auch der mittleren mütterlichen Blutglukose im Verlauf der Gravidität (Kleinwechter et al. 2014).

Im Vergleich der Therapiekonzepte müBG bzw. ohne 2- bis 4- wöchige fetale Ultraschalluntersuchungen (bis 2006) und fUS bzw. mit 2- bis 4-wöchigen Ultraschalluntersuchungen zeigte sich innerhalb des Studienkollektivs fUS ein signifikant höherer BMI. Die Patientinnen des Studienkollektivs fUS waren vor der Indexgravidität signifikant häufiger in regelmäßiger diabetologischer Betreuung. Ebenso nutzten sie signifikant häufiger die Insulinpumpe als das Vergleichsstudienkollektiv müBG. Innerhalb des Studienkollektivs müBG gebrauchte keine Patientin einen Bolusmanager, im Kollektiv fUS hingegen 43,9 % der Patientinnen. Dieser signifikante Unterschied ist auf die zunehmende Therapieunterstützung durch technische Hilfsmittel in den letzten Jahren und die Verfügbarkeit eines elektronischen Bolusmanagers erst nach 2006 zurückzuführen. Studien haben gezeigt, dass durch den Einsatz der Insulinpumpe und des Bolusmanagers eine Senkung des HbA1c und somit eine Therapieverbesserung erreicht werden konnte (Aberle et al. 2008, Orr et al. 2015, Kolassa et al. 2010). Durch die neuen Therapiemöglichkeiten mittels technischer Hilfsmittel ergeben sich auch die häufi-

geren und engeren Therapiekontrollen bei einem Diabetologen, wodurch womöglich auch das Bewusstsein der Patientinnen für regelmäßige ärztliche Untersuchungen sowie der Wissensstand bezüglich ihrer Erkrankung, gefördert wurde.

Das Studienkollektiv müBG zeigte im gesamten Verlauf der Indexgravidität signifikant niedrigere mittlere mütterliche Blutglukosewerte im Vergleich zum Studienkollektiv fUS. Vor der Schwangerschaft und vor der Entbindung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede des HbA1c zwischen müBG und fUS. Jedoch lag der HbA1c im Studienkollektiv müBG, bei der ersten Konsultation an der Universitätsklinik Jena, signifikant höher. Die Betrachtung des HbA1c bezüglich des Erreichens der Normoglykämie ergab, dass die Schwangeren des Studienkollektivs müBG in der Tendenz weniger eine Normoglykämie erreichten, sowohl vor der Gravidität als auch bei erster Konsultation an der Universitätsklinik Jena und vor der Entbindung. Bezüglich der Insulindosis zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen müBG und fUS. Lediglich bei gesonderter Analyse der Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ 1 ergab sich eine signifikant höhere gewichtsadaptierte maximale Insulindosis im Studienkollektiv müBG im Vergleich zum Studienkollektiv fUS.

Die niedrigere mittlere mütterliche Blutglukose des Studienkollektivs müBG während der gesamten Schwangerschaft erklärt sich durch das nicht individualisierte, generell angestrebte Therapieziel einer mittleren Blutglukose $\leq 5,5$ mmol/l durch den Diabetologen. Aus diesem stringenten Therapiekonzept im Studienkollektiv müBG lässt sich die Erklärung für die signifikant höhere gewichtsadaptierte maximale Insulindosis ableiten:

Die erforderliche Insulindosissteigerung während der Schwangerschaft lag zum Erreichen niedriger Blutglukosespiegel höher. Durch die regelmäßige Ultraschallkontrolle der kindlichen Entwicklung im Studienkollektiv fUS konnte die Therapieeinstellung bei normaler Entwicklung gelockert werden, d.h. die mittlere mütterliche Blutglukose von $\leq 5,5$ mmol/l gering angehoben werden.

Unter einer höheren Insulindosis bei niedrigeren Blutglukosespiegeln im müBG-Studienkollektiv erhöht sich die Gefahr für Hypoglykämien. Dieses Studienergebnis lässt im Umkehrschluss für das fUS-Studienkollektiv einen positiven Therapieeffekt bzgl. der Risikoreduktion von Hypoglykämien ableiten. Leider wurde die Hypoglykämiehäufigkeit in dieser Studie nicht erfasst, so dass dieser positive Effekt in Diskussion bleibt.

Die Diskrepanz zwischen der niedrigeren mittleren mütterlichen Blutglukose und dem in der Tendenz weniger erreichten Ziel der Normoglykämie im Studienkollektiv müBG, im Vergleich zu fUS, erklärt sich durch die unterschiedliche Erfassung der mittleren mütterlichen Blutglukose für beide Gruppen. Innerhalb des Studienkollektivs müBG erfolgte die Erfassung durch Auswertung der Blutglukosetagebücher der Schwangeren. Eine Analyse der Messgerätespeicher war hier immer nur für die Woche vor Konsultation erfolgt, was mit einer deutlich höheren Fehlerquote sowohl in der lückenlosen Datenerfassung als auch der Dokumentation behaftet ist. Im Vergleich dazu erfolgte die Erfassung innerhalb des Studienkollektivs fUS ausschließlich durch digitale Auswertung der Messdatenspeicher der Blutglukosemessgeräte. Weiterhin wurde bei Patientinnen des Studienkollektivs müBG die mittlere Blutglukose zum Teil vollblutkalibriert und zum Teil plasmakalibriert bestimmt. Im Studienkollektiv fUS erfolgte die Messung der mittleren Blutglukose ausschließlich plasmakalibriert. Im Plasma liegt der Glukosewert um 11,0% höher als im Vollblut, sodass die mittlere Blutglukose zwischen müBG vs. fUS für eine wissenschaftliche Bewertung nicht vergleichbar ist. Die HbA1c-Werte, welche mittels Labor bestimmt wurden, stellen somit im Vergleich zur mittleren mütterlichen Blutglukose die repräsentativeren Daten dar. Hier zeigt sich ein Vorteil des Therapiekonzeptes mit fetaler Ultraschallüberwachung, da das Studienkollektiv fUS in der Tendenz häufiger eine Normoglykämie erreichte.

Als eine weitere Ursache für die erfasste Diskrepanz, zwischen höherem HbA1c-Wert bei niedrigeren Blutglukosespiegeln des müBG-Studienkollektivs im Vergleich zu höheren Glukosespiegeln bei niedrigem HbA1c-Wert des fUS-Studienkollektivs, muss die unterschiedliche HbA1c-Analytik diskutiert werden. Von 1994 bis 2005 erfolgte die Messung des Anteiles des glykosylierten Hämoglobins A1c unter Anwendung einer High performance liquid chromatography (HPLC) mittels 3 verschiedener Analyser und Normbereiche. Ab 2005 fand die HbA1c-Analytik ausschließlich mit dem TOSOH Glykohämoglobin-Analyser HLC-723 GHbV (TOSOH CORPORATION, Tokio, Japan,) und einem einheitlichen Referenzbereich von 5,0-6,2%; Mittelwert von $5,55\% \pm 2 \text{ SD}$ statt. Zur Vergleichbarkeit wurden die HbA1c-Werte vor 2005 auf den Normbereich des TOSOH Glykohämoglobin-Analyser HLC-723 GHbV (Mittelwert von $5,55\% \pm 2 \text{ SD}$) normiert. Im müBG-Studienkollektiv müssen kritisch die uneinheitliche HbA1c-Analytik und die wechselnden Referenzbereiche, welche rechnerisch auf den Normwert des fUS-Kollektivs normiert wurden, als Fehlerquellen für die Vergleichbarkeit zwischen den Studienkollektiven diskutiert werden.

Schwangerschaftskomplikationen und Geburtsmodus

Das Risiko für eine Präeklampsie/Eklampsie ist für Schwangere mit Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 um das 2-4 fache erhöht im Vergleich zu Frauen ohne Diabetes mellitus (Weissgerber und Mudd 2015, Knight et al. 2012, Jensen et al. 2004). Die Inzidenzen unterscheiden sich nicht zwischen Diabetes mellitus Typ 1 und 2 (Sato et al. 2014). In Deutschland lag die Eklampsierate im Jahr 2013 bei 2,3% (AQUA 2014). Die Präeklampsie-/Eklampsierate im hier untersuchten Studienkollektiv lag bei 14,2%, was mehr als dem 6-fachen der gesamtdeutschen Rate entspricht. Jensen et al. konnten in Dänemark eine statistisch relevante Häufung von Präeklampsien in 18,1% der Schwangerschaften mit vorbestehendem Diabetes mellitus erreichen, welche in der Tendenz noch höher liegt als im hier untersuchten Kollektiv (Jensen et al. 2004). Im Vergleich der Studienkollektive zeigte sich mit 7,1% im fUS-Studienkollektiv eine signifikant niedrigere Präeklampsie-/Eklampsierate vs. 22,2% im müBG-Studienkollektiv und somit ein Vorteil dieser Behandlungsstrategie.

Die vorzeitige Wehentätigkeit, welche zur Auslösung einer Frühgeburt führen kann, trat mit einer Häufigkeit von 12,8% im Gesamtkollektiv auf, welche im Vergleich zur vom AQUA Institut ermittelten Rate von 3,0% für Deutschland um mehr als das 4-fache erhöht ist (AQUA 2014).

Im Vergleich der Studienkollektive zeigte sich eine signifikant niedrigere Prävalenz bei Frauen des fUS-Kollektives mit 5,4% vs. 21,2% des müBG-Kollektives. Ebenso ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienkollektiven bezüglich des Auftretens einer Cervixinsuffizienz während der Schwangerschaft. Auch hier erzielte das Studienkollektiv fUS mit keiner Schwangerschaft, in der die Cervixinsuffizienz als Komplikation auftrat, signifikant bessere Ergebnisse im Vergleich zum Studienkollektiv müBG mit einer Prävalenz von 11,1%. Demzufolge senkt eine bessere Stoffwechseleinstellung und regelmäßige fetale Sonographie das Risiko für vorzeitige Wehen und Cervixinsuffizienzen.

Das Risiko für makrosome Kindsentwicklungen ist bei Schwangerschaften mit Diabetes mellitus Typ 1 und 2 erhöht. Der Diabetes mellitus an sich stellt jedoch keine Indikation für eine primäre Sectio dar (Kleinwechter et al. 2014), sollte aber ab einem Schätzwert von über 4500g aufgrund des erhöhten Risikos für Schulterdystokien erwogen werden (American College of Obstetricians and Gynecologists 2005). Die Indikation zur sekundären Sectio ist entsprechend der Leitlinienempfehlung aufgrund des erhöhten Risikoprofils und des erhöhten

Sauerstoffbedarfs bei fetalem Hyperinsulinismus großzügig zu stellen (Kleinwechter et al. 2014). Im untersuchten Patientenkollektiv wurde mit einer Häufigkeit von 54,0% eine Sectio caesaria durchgeführt. Hiervon waren 21,8% primäre und 32,2% sekundäre Sectiones. Im Vergleich zu den erhobenen perinatalen Daten des AQUA Instituts (2013: primär 14,2%, sekundär: 16,2%) liegt die Rate an durchgeführten Kaiserschnitten somit deutlich höher (AQUA 2014). Ursächlich für die hohe Sectionrate unserer Studie sind die oben genannten Indikationen bei Schwangerschaften mit vorbestehendem Diabetes mellitus zu diskutieren. Die in dieser Studie erhobene Sectionrate ist vergleichbar mit der Sectionrate von 55,9% einer dänischen Studie bei Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ 1. Die Dänen unterschieden hierbei jedoch nicht zwischen primärer und sekundärer Sectio (Jensen et al. 2004). Im Vergleich der Studienkollektive müBG vs. fUS zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Sectionhäufigkeiten.

Die vaginal operative Entbindung (Forceps) fand, im Vergleich zum gesamtdeutschen Durchschnitt, im hier untersuchten Patientenkollektiv wesentlich häufiger Anwendung (0,5% vs. 6,2%), wobei sich keine Unterschiede zwischen den Studienkollektiven müBG vs. fUS ergaben (AQUA 2014).

Perinatale Morbidität

Die fetale Makrosomie stellt einen geburtshilflichen Risikofaktor dar. Als Ursache der fetalen Makrosomie wird das Nichterreichen der Normoglykämie der Schwangeren ab der 22. Schwangerschaftswoche angesehen. Schon 1952 stellte Pederson folgende Hypothese auf: Bei einer Schwangerschaft mit vorbestehendem Diabetes mellitus kommt es infolge der mütterlichen Hyperglykämie zur fetalen Hyperglykämie. Dies wiederum führt zur Beta-Zell-Hypertrophie des fetalen Pankreas und folglich zur Exposition des Feten gegenüber seinen eigenen erhöhten Insulinspiegeln. Hyperglykämie und Hyperinsulinismus stimulieren das Wachstum von Fettgewebe, Muskeln und Organen, wodurch es zur makrosomalen Entwicklung des Kindes kommt (Pedersen 1952). Jedoch ist die Makrosomie nicht spezifisch für Schwangerschaften mit präkonzeptionell bestehendem Diabetes mellitus. Sie kann ebenso in Schwangerschaften ohne Stoffwechselerkrankungen auftreten (Page et al. 1996, Persson und Hanson 1996). Die Ursache für eine Makrosomie bei Schwangerschaften ohne Stoffwechselstörung erklärten Desoye et al. durch einen plazentaren Defekt, der zur Entstehung der fetalen Makrosomie führt (Desoye et al. 2002).

Die Prävalenz der Kinder mit LGA-Geburtsgewicht, d.h. mit einem Geburtsgewicht über der 90. Percentile, lag im untersuchten Studienkollektiv bei 20,9% und die der Kinder mit einem Geburtsgewicht ≥ 95 . Percentile bei 15,6%. In der internationalen Literatur schwanken die Angaben erheblich. Im Vergleich zur LGA-Rate von Howorka et al. aus Österreich von 5,3% liegen unsere Prävalenzen deutlich höher (Howorka et al. 2001). Allerdings niedriger im Vergleich zur Rate von 48,8% an Kindern mit LGA-Geburtsgewicht in Schweden und 51,0-56,0% LGA-Kindern bei prägravidem Diabetes mellitus in Dänemark (Evers et al. 2002, Clausen et al. 2005).

Im Vergleich der Studienkollektive müBG vs. fUS zeigten sich in der Tendenz niedrigere Raten sowohl für LGA-Geburtsgewicht als auch für ein Geburtsgewicht ≥ 95 . Percentile im Studienkollektiv fUS. Bei Frauen, welche Kinder mit LGA-Geburtsgewicht zur Welt brachten, ergaben sich folgende Unterschiede zwischen den Studienkollektiven: müBG zeigte im Vergleich zum Studienkollektiv fUS einen signifikant höheren HbA1c sowohl bei Diagnose, als auch vor der Entbindung. Innerhalb des Studienkollektivs müBG zeigte sich bei Patientinnen, welche ein Kind mit LGA-Geburtsgewicht gebären, ein signifikant höherer HbA1c, sowohl bei Diagnosestellung als auch vor der Entbindung, im Vergleich zu Frauen welche ein Kind mit AGA-Geburtsgewicht gebären.

Dieser tendenzielle Unterschied der LGA-Geburtsgewichtsraten zwischen müBG und fUS ergibt sich womöglich aus der Tatsache, dass die Schwangeren des Kollektives müBG im gesamten Schwangerschaftsverlauf, trotz geplanter niedrigerer Therapiezielbereiche, seltener eine Normoglykämie erreichten. Die höhere maternale Blutglukose muss, wie oben pathophysiologisch erläutert, als Ursache für die erhöhte fetale Makrosomie bewertet werden. Der höhere HbA1c bei Frauen mit LGA-Kindern, im Vergleich zu AGA-Kindern innerhalb des müBG-Studienkollektivs, bestärkt diese Hypothese.

Eine weitere Folge des oben beschriebenen fetalen Hyperinsulinismus ist die verzögerte Entwicklung von Lunge und Leber. Durch diese Reifungsverzögerung zeigen die Neugeborenen Anpassungsstörungen, welche sich in Form von Hypoglykämien, Hyperbilirubinämien und respiratorischen Problemen äußern (Schaefer-Graf et al. 2002).

Infolge der verminderten hepatischen Glukoneogenese und Ketogenese, welche wiederum durch den fetalen Hyperinsulinismus bedingt ist, entwickelt sich die Hypoglykämie des Neugeborenen. Während der Entbindung kommt es zur Unterbrechung der plazentaren Glukose-

zufuhr. Die gegenregulatorische Reaktion des Glukagonanstiegs läuft jedoch verzögert ab (Dominick und Burkart 1984).

Die Häufigkeit der Hypoglykämien in unserer Studie lag im Gesamtkollektiv bei 34,6%. Hierbei wurden als hypoglykäm Blutglukosewerte von $<1,7$ mmol/l in den ersten 72 Stunden und $<2,2$ mmol/l nach den ersten 72 Stunden postpartal angesehen. Die neonatale Hypoglykämie wird international unterschiedlich definiert, wodurch sich der Vergleich mit anderen Studien erschwert. Die Australier Agrawal et al. beschreiben eine Hypoglykämierate von 47,0% in ihrem Studienkollektiv, wobei hier die Hypoglykämie als $<2,0$ mmol/l in den ersten 2 Stunden postpartal definiert wurde (Agrawal et al. 2000).

Im Studienkollektiv müBG traten im Vergleich zum Studienkollektiv fUS häufiger Hypoglykämien auf. Dieser Unterschied war nicht signifikant. Es zeigte sich jedoch ein signifikant niedrigerer Blutglukosewert der Babies des Studienkollektivs müBG sowohl am 1.-2. Lebenstag als auch am 3.-4. Lebenstag, im Vergleich zum Studienkollektiv fUS. Die Analyse der neonatalen Glukosespiegel unterliegt Einschränkungen:

Die Maltosefrühfütterung, welche bereits bei kritisch niedrigem Glukosespiegel zur Vermeidung einer Hypoglykämie initiiert wurde, führte zur Anhebung der kindlichen Blutglukose. Eine sichere Aussage bezüglich der fetalen Blutglukosespiegel und der Hypoglykämieprävalenz in den ersten Lebenstagen kann somit in dieser Studie nicht getroffen werden.

Das Auftreten einer Hyperbilirubinämie bei Neugeborenen ist als physiologisch anzusehen, tritt jedoch gehäuft bei Kindern von Schwangeren mit prägravidem Diabetes mellitus auf. Der physiologische Neugeborenenikterus entsteht durch das Zusammentreffen von vermehrtem Hämoglobinabbau und der noch unreifen Leberfunktion. Postpartal kommt es zum Ersatz des fetalen Hämoglobins durch das adulte, wobei hier vermehrt indirektes Bilirubin anfällt. Durch die nicht ausreichende UDP-Glukuronyltransferase in der Leber kommt es zur fehlenden Konjugation des indirekten Bilirubins. Der fetale Hyperinsulinismus des Feten bedingt eine zusätzliche Reifungsverzögerung der Leber mit Hepatomegalie, was zur weiteren Reduzierung der Ausscheidung von Bilirubin bei Kindern diabetischer Mütter führt.

Dieser Unterschied wird beim Vergleich der Daten des AQUA-Instituts mit den Daten der aktuellen Studie sichtbar. Laut AQUA-Institut trat bei 0,26% der Geburten im Jahr 2013 ein Ikterus auf, im untersuchten Studienkollektiv bei 28,4% (AQUA 2014). Evers et al. beschrieben eine vergleichbare Hyperbilirubinämierate von 25,0% im Jahr 2004 (Evers et al. 2004).

Bei Betrachtung der Studienkollektive müBG vs. fUS zeigte sich erneut ein Vorteil des Studienkollektivs fUS (Hyperbilirubinämie müBG: 38,4% vs. fUS: 19,6%, n.s.).

Die respiratorische Anpassungsstörung, oder auch respiratory distress syndrom, entsteht auf dem Boden einer verzögerten Reifung der Lunge sowie einer verzögerten Surfactant- und Phospholipidproduktion, wofür wiederum der fetale Hyperinsulinismus verantwortlich ist. Die Prävalenz von respiratorischen Anpassungsstörungen lag im untersuchten Studienkollektiv mit 24,2% deutlich höher als im gesamtdeutschen Kollektiv mit 0,26% (AQUA 2014). Diese deutlich erhöhte Prävalenz von respiratorischen Anpassungsstörungen, bei Kindern diabetischer Mütter, liegt in der aufgezeigten Pathophysiologie des fetalen Hyperinsulinismus begründet.

Im Vergleich zu französischen Ergebnissen mit einer Rate von 10,6%, holländischen mit 15,0% und dänischen mit 17,1% liegt die Prävalenz für respiratorische Anpassungsstörungen im hier untersuchten Studienkollektiv höher (Boulot et al. 2003, Evers et al. 2004, Jensen et al. 2004). Der Vergleich mit publizierten Daten ist jedoch nicht uneingeschränkt möglich. Die Diagnosestellung einer respiratorischen Anpassungsstörung erfolgte in unserer Studie durch den betreuenden Arzt und unterliegt sicherlich einer individuellen Bewertung. So wurde bereits ein „Nasenflügeln“ - sicherlich vorsorglich - als respiratorische Anpassungsstörung mit der Notwendigkeit der Überwachung und Sauerstoffgabe eingestuft.

Im Vergleich der beiden Studienkollektive zeigte sich im fUS-Kollektiv mit 20,5% eine tendenziell niedrigere Prävalenz respiratorischer Anpassungsstörungen gegenüber 28,3% im müBG-Kollektiv, wobei dieser Unterschied keine Signifikanz aufzeigte.

Das vermehrte Auftreten von fetalen Makrosomien, Hypoglykämien, Hyperbilirubinämien und respiratorischen Anpassungsstörungen unterstreicht das erhöhte Risikoprofil einer Schwangerschaft mit vorbestehendem Diabetes mellitus und rechtfertigt die Entbindung in einer spezialisierten Klinik sowie die intensive neonatale Überwachung der Neugeborenen. Durch die intensive fetale Ultraschallkontrolle und die dadurch häufiger erreichte Normoglykämie konnte die Rate an LGA-Kindern als auch Kindern mit Geburtsgewicht ≥ 95 . Perzentile tendenziell gesenkt und die Rate an fetalen Komplikationen (Hypoglykämien, Hyperbilirubinämien, respiratorische Anpassungsstörungen) reduziert werden.

Aborte, kongenitale Fehlbildungen und perinatale Mortalität

Bei Schwangerschaften mit prägravidem Diabetes mellitus besteht ein erhöhtes Risiko für spontane Aborte. Dieses erhöhte Risiko korreliert mit der Qualität der Stoffwechseleinstellung der Schwangeren (Rosenn et al. 1994, Dicker et al. 1988).

Ein spontaner Abort trat bei 4,3% der Schwangerschaften des untersuchten Studienkollektivs auf. Im Vergleich zu den Ergebnissen anderer Autoren mit 7,0% bis 13,2% Abortrate, bei Schwangerschaften mit Diabetes mellitus, lag die Häufigkeit der Spontanaborte niedriger (Wylie et al. 2002, Platt et al. 2002, Hunger-Dathe et al. 2005). Zwischen den Studienkollektiven müBG und fUS zeigte sich diesbezüglich kein Unterschied. In Korrelation zur Stoffwechseleinstellung ergab sich vor der Schwangerschaft, d.h. zum Zeitpunkt der Konzeption, auch kein signifikanter HbA1c Unterschied zwischen beiden Studienkollektiven. Es muss kritisch angemerkt werden, dass sich viele der Patientinnen der Studie erst nach Sicherung der Schwangerschaft und somit zu einem späteren Zeitpunkt der Schwangerschaft in der Spezialprechstunde der Universitätsklinik Jena vorstellten. Dadurch konnten nicht alle Frühaborte erfasst werden.

Auch das Risiko für kongenitale Fehlbildungen bei Schwangerschaften mit Diabetes mellitus korreliert mit der Stoffwechseleinstellung der Mutter zum Zeitpunkt der Konzeption sowie im ersten Trimenon, in dem die Organogenese stattfindet. Kinder, deren Mütter zu genannten Zeitpunkten hyperglykämie Stoffwechsellagen zeigten, wiesen häufiger Fehlbildungen auf (Hunger-Dathe et al. 2005, Suhonen et al. 2000).

Die Gesamtfehlbildungsrate im untersuchten Kollektiv lag bei 12,8%, was im Vergleich zur Rate an Fehlbildungen in der Geburtenanalyse des AQUA Instituts aus dem Jahr 2013 von 0,93% mehr als dem 13-fachen entspricht (AQUA 2014). Im Vergleich zu anderen internationalen Studien mit Fehlbildungsraten von 2,9-8,8%, bei Schwangerschaften mit Diabetes mellitus, liegt die Fehlbildungsrate im untersuchten Kollektiv an der Universitätsklinik Jena deutlich höher (Wylie et al. 2002, Jensen et al. 2004, Evers et al. 2004, Clausen et al. 2005). Unterteilt man die Fehlbildungen in Minor- und Majorformen, so zeigten sich 8,1% minor und 4,3% major Fehlbildungen im analysierten Gesamtkollektiv. Suhonen et al. unterteilten ebenfalls in Minor- und Majorformen, wobei sie ähnliche Ergebnisse mit 6,2% Minorformen und 4,2% Majorformen erzielten. Zwischen den Studienkollektiven müBG vs. fUS zeigte sich eine leicht höhere Gesamtfehlbildungsrate im Studienkollektiv müBG von 16,2% im Vergleich zum Kollektiv fUS mit 9,8%. Dieser Unterschied erreichte jedoch keine Signifikanz.

Sowohl im Studienkollektiv müBG als auch im Kollektiv fUS zeigten sich bei Schwangeren, deren Kinder eine Fehlbildung entwickelten sowohl vor der Indexgravidität als auch bei Diagnose der Schwangerschaft, signifikant höhere HbA1c-Werte im Vergleich zu Frauen, deren Kinder keine Fehlbildungen aufwiesen. Temple et al. erzielten in ihrer Studie ähnliche Ergebnisse und fanden ebenfalls einen Zusammenhang zwischen perikonzeptionellem HbA1c und der Fehlbildungsrate (Temple et al. 2002). Weiterhin zeigte sich, dass Frauen, deren Kinder eine Fehlbildung aufwiesen, signifikant später die Spezialsprechstunde am Jenaer Universitätsklinikum konsultierten.

Die Analyse mittels ROC-Kurve ergab, dass der HbA1c-Wert bei Diagnose als Prädiktor für kongenitale Fehlbildungen herangezogen werden kann. Bei einem HbA1c von 8,4% erreichten wir in unserer Studie die höchsten Werte für Sensitivität in Abhängigkeit zur Spezifität. Bei einem Grenzwert von 8,4% werden mit einer Wahrscheinlichkeit von 74,1% die Kinder mit Fehlbildungen erkannt und mit einer Wahrscheinlichkeit von 84,1% die tatsächlich gesunden Kinder als gesund erkannt. Temple et al. nutzten den HbA1c ebenfalls als Prädiktor für Fehlbildungen und postulierten ab einem HbA1c-Grenzwert von 7,5% bei Diagnosestellung ein 9-fach erhöhtes Risiko für kongenitale Malformationen (Temple et al. 2002). Suhonen et al. beschrieben schon bei leicht erhöhten HbA1c-Werten von 5,6-6,8% ein 3-fach höheres Risiko für kindliche Fehlbildungen, bei einem HbA1c-Wert von 6,7% erzielten wir in der aktuellen Studie allerdings nur eine Sensitivität von 62,5% sowie eine Spezifität von 37,5% (Suhonen et al. 2000).

Die Ergebnisse unterstützen somit die oben genannte These und zeigen, dass das Risiko für kongenitale Fehlbildungen mit der Stoffwechseleinstellung zum Zeitpunkt der Konzeption und im ersten Trimenon korreliert. Ebenso ergibt sich die Notwendigkeit der intensiven diabetologischen Betreuung der Schwangeren mit prägravidem Diabetes mellitus, welche zu einer besseren perikonzeptionellen Stoffwechseleinstellung führt und somit die Fehlbildungsrate senkt. Mit Bestimmung des HbA1c in der Frühschwangerschaft kann das Risiko für kongenitale Fehlbildungen abgeschätzt werden.

Das Risiko eines perinatalen Todes der Feten ist bei Schwangerschaften mit Diabetes mellitus höher im Vergleich zu stoffwechselgesunden Schwangerschaften. Ursachen hierfür sind das gehäufte Auftreten von Fehlbildungen, Frühgeburtlichkeit sowie der intrauterine Fruchttod und das respiratorische Atemnotsyndrom (Vaarasmaki et al. 2002).

Im untersuchten Gesamtstudienkollektiv trat bei 1,9% der Kinder von Schwangeren mit Diabetes mellitus der perinatale Tod ein. Im Vergleich hierzu war der perinatale Tod in der Analyse des AQUA Instituts des Geburtenjahrgangs 2013 nur in 0,48% der Fälle zu verzeichnen (AQUA 2014). Im Vergleich zu den Studienergebnissen von Evers et al. mit einer perinatalen Mortalität von 2,8% und Jensen et al. mit 3,1% zeigt das Studienkollektiv der Universitätsklinik Jena niedrigere Mortalitätsraten (Evers et al. 2004, Jensen et al. 2004). Es ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Studienkollektiven müBG und fUS.

Die Ergebnisse spiegeln erneut das erhöhte Risiko für Schwangerschaften mit prägravide diagnostiziertem Diabetes mellitus wieder.

6.3. Analyse des Studienkollektivs fUS

Die Sonographie ist eine nicht invasive sowie flächendeckend frei verfügbare Methode zur Untersuchung der fetalen Entwicklung. Biometrien in 2 bis 4 wöchigen Abständen werden von der DDG bei Schwangerschaft mit präexistentem Diabetes mellitus, aufgrund des erhöhten fetalen Risikos neben der in den Mutterschaftsrichtlinien verankerten Ultraschalluntersuchungen, ab dem 3. Trimenon empfohlen (Kleinwechter et al. 2014). Internationale Studien zeigten, dass die regelmäßigen fetalen Sonographien zur Therapieoptimierung bei Diabetes mellitus und Schwangerschaft beigetragen haben. Hierbei spielt die Messung des fetalen Abdomenumfangs zur Erfassung makrosomaler Kindsentwicklungen eine wichtige Rolle (Garabedian et al. 2013). Die Messung des subkutanen Fettgewebes wird von der DDG derzeit noch nicht routinemäßig empfohlen. Das Schätzwicht sollte laut Empfehlungen vor der Geburt, mit Berücksichtigung der Entscheidung zur primären Sectio bei Makrosomie, bestimmt werden (Kleinwechter et al. 2014).

In unserer Studie wurden im Studienkollektiv fUS ab dem 3. Trimenon in 14-tägigen Abständen fetale Sonographien durchgeführt. Hierbei wurden der Abdomenumfang, die fetale Bauchhautdicke sowie das Schätzwicht bestimmt. Als Risikoparameter galten ein Abdomenumfang über der 75. Percentile, eine Bauchhautdicke über oder gleich 4,0 mm sowie ein fetales Schätzwicht über der 90. Percentile.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass trotz intensiver und hochqualifizierter Betreuung der Schwangeren sowie unter regelmäßiger Kontrolle der Fetalparameter, noch eine auffällige Morbidität der Kinder von Müttern mit Diabetes mellitus, im Vergleich zu Kindern gesunder Mütter, besteht (LGA: 20,8% fUS vs. 9,2% AQUA; Hyperbilirubinämie: 19,6% fUS vs. 0,26% AQUA; respiratorische Anpassungsstörung: 20,5% fUS vs. 0,26% AQUA) (AQUA

2014). Aus diesem Grund erfolgt in einem letzten Schritt die separate Beurteilung des fUS-Studienkollektivs.

Im von uns untersuchten Studienkollektiv lag der fetale Abdomenumfang in der 37.-38. Schwangerschaftswoche im Mittel bei 342 ± 22 mm [302-408]. Dies ist, im Vergleich zu den Ergebnissen einer holländischen Studie, welche in der 38. Schwangerschaftswoche einen durchschnittlichen fetalen Abdomenumfang von 355 mm bei Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ 1 und 354 mm bei Diabetes mellitus Typ 2 gemessen haben, ein im Durchschnitt 10 mm niedrigerer Wert (Hammoud et al. 2013). Das Schätzwicht betrug im untersuchten Studienkollektiv in der 38. Schwangerschaftswoche im Durchschnitt 3415 ± 547 g [2762-5441]. Spanische Studien zeigten in der 37.-38. Schwangerschaftswoche ein höheres sonographisch bestimmtes fetales Schätzwicht von durchschnittlich 3556 ± 455 g. Hierbei wurden Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ 1 und 2 sowie mit Gestationsdiabetes in die Studie einbezogen (Garcia de Yeguez et al. 2007).

Testgüte des fetalen Abdomenumfangs für makrosomale Kindsentwicklungen

Im Vergleich des Abdomenumfangs bei Kindern mit AGA- bzw. LGA- Geburtsgewicht zeigte sich, im Untersuchungszeitraum 28.-38. Schwangerschaftswoche, ein signifikant höherer Abdomenumfang bei Kindern mit LGA-Geburtsgewicht. Die weitere Analyse des Studienkollektivs ergab, dass bei Kindern, welche zur Geburt ein LGA-Geburtsgewicht aufwiesen, in der 24.-38. Schwangerschaftswoche signifikant häufiger ein Abdomenumfang über der 75. Percentile gemessen wurde, im Vergleich zu Kindern, welche bei der Geburt ein AGA-Geburtsgewicht aufwiesen. Dies trifft ebenso auf den Abdomenumfang über der 90. und über bzw. gleich der 95. Percentile zu. Der Abdomenumfang wird vor allem durch das insulinsensitive abdominale Fettgewebe bestimmt. Studien ergaben, dass ein normaler Abdomenumfang des Feten einen fetalen Hyperinsulinismus weitestgehend ausschließen kann (Schaefer-Graf et al. 2003, Kainer et al. 1997). Die erzielten Ergebnisse bestätigen die Theorie, dass der Abdomenumfang mit dem fetalen Hyperinsulinismus und somit der makrosomalen Entwicklung des Kindes korreliert.

Bei genauer Analyse einzelner LGA-Babies zeigte sich jedoch nicht immer ein erhöhter Abdomenumfang über der 75. Percentile im gesamten Schwangerschaftsverlauf. Es stellten sich Abfälle des Abdomenumfangs bis unter die 50. Percentile, bei Untersuchungen nach zuvor erhöhten Parametern und ein erneuter Anstieg auf pathologische Werte in der darauffolgenden

Untersuchung dar. Diese einzelne Betrachtung spiegelt wieder, dass der fetale Ultraschall und somit die Messung des fetalen Abdomenumfangs fehlerbehaftet sowie abhängig vom Untersuchenden und der intraabdominellen Lage des Kindes ist.

Die Analyse des Abdomenumfangs in Millimetern, sowie der Percentile des Abdomenumfangs mittels ROC-Kurve zeigte, dass dieser ab der 23. Schwangerschaftswoche als Prädiktor für die Geburt eines Kindes mit LGA-Geburtsgewicht herangezogen werden kann. In der 35.-36. Schwangerschaftswoche ergab sich die höchste AUC von 0,838 für den Abdomenumfang in Millimetern sowie für die Percentile des Abdomenumfangs. Ähnliche Ergebnisse erzielten Holcomb et al. aus den USA und postulierten, dass der Abdomenumfang bei Schwangerschaften mit präexistentem Diabetes als Prädiktor für die Geburt eines LGA-Kindes herangezogen werden kann (Holcomb et al. 2000).

Bei einem Grenzwert des Abdomenumfangs von 342,00 mm bzw. der 87. Percentile, in der 35.-36. Schwangerschaftswoche, ergaben sich in unserer Studie die höchsten Werte für Sensitivität (AU in mm: 84,2%; Percentile AU: 78,9 %) in Abhängigkeit zur Spezifität (AU in mm: 81,4%; Percentile AU: 85,7%) in Bezug auf die Geburt eines Kindes mit LGA-Geburtsgewicht. Ab einer Percentile über der 75., sprich der 76. Percentile des Abdomenumfangs, steigt die Sensitivität auf 84,2%, jedoch erreicht die Spezifität einen niedrigeren Wert von 75,7%. Tamura et al. beschrieben in der 36. Schwangerschaftswoche bei einem Abdomenumfang der 90.Percentile eine Sensitivität von 78,0% sowie eine Spezifität von 81,0%. Im Gegensatz hierzu lag in unserer Studie die Sensitivität bei einem Grenzwert der 91. Percentile jedoch nur noch bei 52,6% (Tamura et al. 1986).

Die Auswertung bestätigt die Ergebnisse anderer Studien und beweist, dass der fetale Abdomenumfang als Prädiktor für die Geburt eines Kindes mit LGA- Geburtsgewicht dienen kann, dieser jedoch auch mit einer Fehlerquote behaftet ist (Holcomb et al. 2000, Schaefer-Graf et al. 2003). Er sollte routine- sowie regelmäßig bei einer Schwangerschaft mit präexistentem Diabetes mellitus erhoben und dokumentiert werden. Ab einem Abdomenumfang der 76. Percentile werden 84,2% der LGA-Babies erkannt, was für die Festlegung des Abdomenumfangs über der 75. Percentile als Risikoparameter spricht und somit die aktuellen Empfehlungen der DDG bestätigt (Kleinwechter et al. 2014).

Testgüte der fetalen Bauchhautdicke für makrosomale Kindsentwicklungen

Die Bauchhautdicke der Feten im Vergleich LGA- vs. AGA- Geburtsgewicht zeigte tendenziell häufiger eine Dicke über bzw. gleich 4,0 mm bei Kindern mit LGA-Geburtsgewicht im Zeitraum 24.-38. Schwangerschaftswoche. Dieser Unterschied war jedoch nur in der 36. Schwangerschaftswoche signifikant.

Die Analyse der fetalen Bauchhautdicke mittels ROC-Kurve zeigte, dass diese in der 23.-38. Schwangerschaftswoche als Prädiktor für die Geburt eines Kindes mit LGA-Geburtsgewicht herangezogen werden kann, wobei sich in der 35.-36. Schwangerschaftswoche die größte AUC mit einem Wert von 0,778 ergab. In früheren Schwangerschaftswochen fanden sich keine signifikanten Werte der AUC. Auch Mitkowska-Wozniak et al. postulierten, dass die fetale Bauchhautdicke als Prädiktor für fetale Makrosomien bei Schwangerschaften mit Diabetes mellitus gilt (Mitekowska-Wozniak et al. 2003). Bhat et al. fanden diesen Zusammenhang auch bei Schwangerschaften ohne Diabetes mellitus der Mutter als Risikofaktor (Bhat et al. 2014). Bei einem Grenzwert von 4,9 mm in der 35.-36. Schwangerschaftswoche ergaben sich in unserer Studie die höchsten Werte für die Sensitivität in Abhängigkeit zur Spezifität. Bei diesem Wert lag die Rate der mit LGA-Geburtsgewicht erkannten Kinder bei 78,9%.

68,6% der Kinder mit einem AGA-Geburtsgewicht wurden bei diesem Grenzwert identifiziert. Bei einer Bauchhautdicke von 5,0 mm, in der 35.-36. Schwangerschaftswoche, sinkt in unserer Studie die Sensitivität auf nur 68,4% ab, die Spezifität steigt auf 74,3%. Im Vergleich hierzu erreichten Mitkowska-Wozniak et al. bei einem Grenzwert von 5,0 mm in der 31. Schwangerschaftswoche eine ähnliche Sensitivität von 71,0% sowie eine Spezifität von 72,0% (Mitekowska-Wozniak et al. 2003).

In der aktuellen Leitlinie der DDG wird die routinemäßige Bestimmung der Bauchhautdicke als Bestandteil der biometrischen Messungen derzeit noch nicht empfohlen. In unserer Studie wurde eine Bauchhautdicke über 4,0 mm als Risikofaktor für die makrosomale Kindsentwicklung gewertet. Die Ergebnisse zeigen, dass die fetale Bauchhautdicke als Prädiktor für die Geburt eines LGA-Kindes herangezogen werden kann. Jedoch sollte erst ab einer Bauchhautdicke von 4,9 mm von einem Risikofaktor ausgegangen werden. Ebenso ergibt sich, dass gerade in früheren Schwangerschaftswochen (23.-32. Schwangerschaftswoche) die Aussagekraft der Bauchhautdicke als Prädiktor für makrosomale Kindsentwicklungen eingeschränkt ist.

Testgüte des fetalen Schätzwichtes für makrosomale Kindsentwicklungen

Die Auswertung des fetalen Schätzwichtes bei Kindern mit LGA- vs. AGA- Geburtsgewicht ergab, dass signifikant häufiger bei Kindern mit LGA-Geburtsgewicht ein Schätzwicht über der 90. Percentile mittels fetalem Ultraschall gemessen wurde. Diese Ergebnisse beziehen sich auf den Zeitraum 24.-38. Schwangerschaftswoche.

Da das fetale Gewicht maßgebend durch den fetalen Hyperinsulinismus bestimmt wird, bestätigen diese Ergebnisse erneut die Pedersen Hypothese (Pedersen 1952).

Die Analyse mittels ROC-Kurve zeigte, dass die Messung des fetalen Schätzwichtes in Gramm sowie die Bestimmung der Percentile des Schätzwichtes als Prädiktor für die Geburt eines LGA-Kindes genutzt werden kann. Die höchste AUC erreichte der Prädiktor Schätzwicht in der 35.-36. Schwangerschaftswoche. Hier betrug die AUC für das Schätzwicht in Gramm 0,842 sowie für die Percentile des Schätzwichtes 0,847.

Garcia et al. fanden in ihrer Studie ebenfalls eine Korrelation zwischen dem in der 37.-38. Schwangerschaftswoche bestimmten Schätzwichtes und des Geburtsgewichtes. Sie führten ihre Untersuchungen in einem Studienkollektiv, welches aus Patientinnen mit präexistentem Diabetes mellitus sowie mit Gestationsdiabetes bestand, durch (Garcia de Yeguez et al. 2007). In unserem Studienkollektiv erreichte der Grenzwert des Schätzwichtes von 2990,5 g, in der 35.-36. Schwangerschaftswoche, den höchsten Wert für Sensitivität (94,7%) in Abhängigkeit zur Spezifität (65,7%). Dies trifft für die 87. Percentile des Schätzwichtes mit einer Sensitivität von 78,9% sowie einer Spezifität von 82,9% ebenso zu. Bei einem Grenzwert des Schätzwichtes auf der 91. Percentile (über der 90. Percentile), was in unserem Studienkollektiv als Risikofaktor galt, wurde eine Sensitivität von 73,7% sowie eine Spezifität von 87,1% erreicht. Schon bei einem Schätzwicht der 76. Percentile werden 84,2% der LGA-Babies erkannt. Tamura et al. untersuchten in ihrer Studie in der 36. Schwangerschaftswoche das fetale Schätzwicht bezüglich der Prädiktion eines makrosomen Geburtsgewichtes (>90.Percentile). Bei einem Schätzwicht über der 90. Percentile erreichten sie hierbei eine höhere Sensitivität von 78,0% sowie eine niedrigere Spezifität von ebenfalls 78,0% im Vergleich zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie (Tamura et al. 1986).

Die von uns ermittelten Grenzwerte mit entsprechenden Sensitivitäten und Spezifitäten zeigen, dass schon bei Schätzwichten unterhalb der 90. Percentile eine hohe Anzahl an LGA-Kindern erkannt wird bzw. die gesunden Kinder als gesund identifiziert werden können.

Weiterhin wurde gezeigt, dass das Schätzwicht schon in früheren Schwangerschaftswochen als Prädiktor für die Geburt eines LGA-Kindes herangezogen werden kann. Dieses spricht dafür, das fetale Schätzwicht regelmäßig bei Patientinnen mit Diabetes mellitus in der Schwangerschaft zu bestimmen und nicht erst vor der Geburt, wie von der DDG empfohlen (Kleinwechter et al. 2014).

Vergleich der Parameter Abdomenumfang, Bauchhautdicke und Schätzwicht

Die höchsten AUC-Werte der einzelnen Ultraschallparameter zeigten sich alle in der 35.-36. Schwangerschaftswoche. Wobei die Percentile des Schätzwichtes den höchsten Wert der AUC erreichte mit 0,847. Dem Schätzwicht folgt der Abdomenumfang mit einer AUC von 0,838. Die Bauchhautdicke erreichte mit 0,778 den kleinsten Wert der AUC.

Die Ergebnisse erlauben die Schlussfolgerung, dass die Bestimmung des fetalen Schätzwichtes der sicherste Prädiktor für die Geburt eines LGA-Kindes ist. Ebenso ist der fetale Abdomenumfang ein sicherer Prädiktor mit annähernd gleicher Aussagekraft wie das Schätzwicht. Auch die Bauchhautdicke korreliert mit der makrosomalen Kindsentwicklung, wobei die Aussagekraft dieser mit dem Gestationsalter zunimmt.

Studien zuvor zeigten, dass die Bestimmung mehrerer biometrischer Parameter die Vorhersagbarkeit für fetale Makrosomien erhöht. Es besteht ein Vorteil gegenüber der alleinigen Bestimmung des fetalen Abdomenumfangs oder der alleinigen Bestimmung des fetalen Schätzwichtes (Melamed et al. 2011).

Testgüte der mittleren Blutglukose und des HbA1c für makrosomale Kindsentwicklungen

Das fetale Wachstum korreliert mit der Stoffwechseleinstellung der Mutter. 1996 beschrieben Persson et al. einen Zusammenhang zwischen präprandialen Blutglukosewerten in der 27.-33. Schwangerschaftswoche und dem Auftreten von Makrosomien (Persson und Hanson 1996). El-Halwagy et. al fanden einen Zusammenhang zwischen den postprandialen Blutglukosewerten der Mütter und dem Auftreten fetaler Makrosomien (El-Halwagy et al. 2001). Ähnliche Ergebnisse erzielten Combs et al (Combs et al. 1992).

Bei Vergleich der mittleren mütterlichen Blutglukosewerte von Müttern, welche Kinder mit LGA-Geburtsgewicht vs. AGA-Geburtsgewicht gebären, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im gesamten Beobachtungszeitraum 23.-38. Schwangerschaftswoche.

Die Analyse der mittleren mütterlichen Blutglukose, als Prädiktor für die Geburt eines LGA-Kindes mittels ROC-Kurve, erbrachte nicht in allen untersuchten Gestationszeiträumen eine AUC von über 0,5. Zudem zeigten sich im Zeitraum 23.-38. Schwangerschaftswoche keine signifikanten Ergebnisse. Die höchste AUC ergab sich in der 25.-26. Schwangerschaftswoche mit einem Wert von 0,611.

Der mütterliche HbA1c vor der Entbindung kann als signifikanter Prädiktor für die Geburt eines Kindes mit LGA-Geburtsgewicht angesehen werden, da die AUC einen Wert von 0,672 erreichte. Nowak et al. erhielten bei der Analyse des im 3. Trimenons erhobenen HbA1c als Prädiktor für makrosome Kinder eine fast identische AUC von 0,69 (Nowak et al. 2013).

Glinianaia et al. erhielten ähnliche Ergebnisse wie wir und postulierten, dass ein erhöhter HbA1c im 3. Trimenon mit einem erhöhten Geburtsgewicht der Kinder diabetischer Mütter einher geht (Glinianaia et al. 2012). Evers et al. beschrieben den HbA1c im 3. Trimester ebenfalls als Prädiktor für makrosomale Kindsentwicklungen mit einer jedoch schlechten Vorhersagekapazität (Evers et al. 2002).

Bei einem HbA1c-Grenzwert von 6,0% erhielten wir die höchsten Werte für Sensitivität (75,0%) in Abhängigkeit zur Spezifität (50,0%) bezüglich der Geburt eines Kindes mit LGA-Geburtsgewicht. Ab einem Grenzwert von 6,2%, was dem HbA1c-Grenzwert für gesunde entspricht, liegt die Sensitivität nur noch bei 63,6%, die Spezifität bei 56,7%. Bei noch höheren Grenzwerten sinkt die Sensitivität erheblich.

Demzufolge werden, bei einem mütterlichen HbA1c von 6,0% vor der Entbindung, 75,0% der Kinder mit einem LGA-Geburtsgewicht erkannt sowie 50,0% der gesunden Kinder als gesund identifiziert.

Unsere Untersuchungen zeigten, dass die mütterliche Stoffwechseleinstellung eindeutig mit dem kindlichen fetalen Wachstum korreliert.

Ein generell gültiger Grenzwert der mittleren mütterlichen Blutglukose ließ sich nicht auffinden, was die Wichtigkeit einer individuellen Festlegung der mittleren Blutglukosezielwerte für jede Patientin unterstreicht. Hier zeigt sich ein weiterer Vorteil des fetalen Ultraschalls. Aufgrund der Methodik kann jedoch keine exakte Beurteilung der mittleren Blutglukose als Risikoparameter für die Geburt eines LGA-Kindes, insbesondere die Ermittlung eines Grenz-

wertes, erfolgen. Der Fehler in der Methodik beruht auf der Verwendung unterschiedlich kalibrierter Blutglukosebestimmungen mittels Patientenmessgeräten seit 1992.

Die Plasmaglukose sollte im Tagesmittel einen Wert von 6,5 mmol/l nicht überschreiten. Der exakte Bereich der mittleren Blutglukose sollte individuell ermittelt und eventuell im Verlauf der Schwangerschaft angepasst werden.

Der HbA1c vor der Geburt kann jedoch gut als Vorhersagewert für die Entbindung eines makrosomen Kindes genutzt werden.

Für die Therapie und Risikoabschätzung der Geburt eines Kindes, mit Geburtsgewicht über der 90. Percentile, sollten nicht nur einzelne Parameter betrachtet werden. Entscheidend ist das Zusammenspiel sowohl der mittels fetaler Sonographie bestimmten biometrischen Parameter, als auch der erhobenen mütterlichen Blutglukosewerte. Bei Analyse mehrerer Risikoparameter kann eine sehr gute Abschätzung des fetalen Wachstums gelingen. Ergibt sich hieraus ein erhöhtes Risiko für die Geburt eines makrosomen Kindes, so kann die Entbindung dementsprechend interdisziplinär geplant werden.

7. Schlussfolgerungen

Durch das fetale Ultraschallmonitoring konnte in der Tendenz häufiger eine Normoglykämie sowie niedrigere gewichtsadaptierte maximale Insulindosen, bei niedrigeren Blutglukosespiegeln der Schwangeren, im Vergleich zum müBG-Kollektiv erreicht werden. Dies führt zu einer pathophysiologischen Risikoreduktion für Hypoglykämien. Es traten signifikant weniger Schwangerschaftskomplikationen (Präeklampsie/Eklampsie, vorzeitige Wehentätigkeit, Cervixinsuffizienz) im Studienkollektiv fUS vs. müBG auf. Im Vergleich der Studienkollektive müBG vs. fUS zeigten sich in der Tendenz niedrigere Raten für ein LGA-Geburtsgewicht, Hypoglykämien, Hyperbilirubinämien und respiratorische Anpassungsstörungen der Feten sowie eine geringere Gesamtfehlbildungsrate im Studienkollektiv fUS. Durch den fetalen Ultraschall ergaben sich für die Schwangeren individualisierte und nachvollziehbare Therapieziele, was die Motivation der Schwangeren fördert.

Eine hochspezialisierte diabetologische und gynäkologische Betreuung, unter Implementierung eines fetalen Ultraschallmonitorings ab dem 3. Trimenon und Festlegung individueller mütterlicher Therapieziele, führte nachweislich zu einer Reduktion der fetalen Morbidität.

Trotz einer möglichen Maximalversorgung von Schwangeren, mit einem präexistenten Diabetes mellitus, können Schwangerschaftskomplikationen, aber auch eine erhöhte perinatale Morbidität zur Zeit in Deutschland noch nicht generell vermieden werden.

Das erhöhte Risikoprofil rechtfertigt die hochspezialisierte und kostenaufwendige Betreuung dieser Schwangeren sowie die Forderung der Entbindung in einem Perinatalzentrum Level I-II mit einer lückenlosen Überwachung der Neugeborenen.

Nicht alle Patientinnen konnten trotz der umfassenden Therapiemöglichkeiten das erforderliche Therapieziel der Normoglykämie präkonzeptionell und im Verlauf der Schwangerschaft erreichen. Kognitive Grenzen in der selbständigen Umsetzung der komplizierten Diabetestherapie, der ständig anzupassenden Insulindosierung, aber auch ein Motivationsverlust im hohen täglichen Therapieaufwand müssen in Therapiestrategien hier größere Berücksichtigung finden. Weitere Studien werden benötigt, die untersuchen, ob technische Hilfsmittel der Diabetestherapie und eine lückenlose telemedizinische Betreuung hier Erfolge bringen können.

Die Ergebnisse erlauben die Schlussfolgerung, dass die Bestimmung des fetalen Schätzgewichtes (ab der 23. SSW) der sicherste Prädiktor für die Geburt eines LGA-Kindes ist. Ebenso ist der fetale Abdomenumfang (ab der 23. SSW) ein sicherer Prädiktor mit annähernd gleicher Aussagekraft wie das Schätzgewicht. Auch die Bauchhautdicke korreliert mit der makrosomalen Kindsentwicklung, wobei die Aussagekraft dieser mit dem Gestationsalter zunimmt.

Bei einem fetalen Schätzwert von $\geq 2990,5\text{g}$ in der 35.-36. SSW bzw. $\geq 87.$ Percentile kann von der Geburt eines Kindes mit LGA-Geburtsgewicht ausgegangen werden.

Der fetale Abdomenumfang $\geq 87.$ Percentile (bei Verwendung des wahren Absolutwertes) bzw. $> 75.$ Percentile (bei Verwendung gerundeter Angaben) kann in der 35.-36. SSW, wie von der DDG empfohlen, als Prädiktor für die Geburt eines Kindes mit LGA-Geburtsgewicht herangezogen werden, ebenso ein Abdomenumfang von $\geq 342,0\text{ mm}$ in der 35.-36. SSW.

Die fetale Bauchhautdicke $\geq 4,9\text{ mm}$ kann in der 35.-36. SSW als Prädiktor für die Geburt eines LGA-Kindes genutzt werden.

Auch der HbA1c-Wert von $\geq 6,0\%$ vor der Entbindung kann als Prädiktor für LGA-Babies genutzt werden.

Neben der, von der DDG empfohlenen, regelmäßigen Bestimmung des fetalen Abdomenumfangs, kann auch die regelmäßige Messung der fetalen Bauchhautdicke Anwendung im Rahmen der fetalen Ultraschalldiagnostik finden. Desweiteren zeigte die routinemäßige Bestimmung des fetalen Schätzwertes ab dem 3. Trimenon sicher verwertbare Hinweise für eine makrosomale Wachstumsakzeleration und kann weiterhin als Risikomarker empfohlen werden. Durch die Bestimmung mehrerer fetaler Ultraschallparameter kann eine klinisch relevante Risikoabschätzung, in Bezug auf die Geburt eines Kindes mit LGA-Geburtsgewicht, erfolgen. Ebenso kann der HbA1c zur Risikoabschätzung herangezogen werden. Für die mittlere mütterlich Blutglukose lässt sich kein genereller Grenzwert erkennen, wobei die mittlere Blutglukose einen Wert von $6,5\text{ mmol/l}$ nicht überschreiten sollte.

Durch die fetale Sonographie in Kombination mit der Bewertung des mütterlichen Glukosestoffwechsels, kann die Gefahr der makrosomalen Kindsentwicklung erkannt und dementsprechend therapeutische Interventionen ergriffen werden.

Limitationen unserer Studie stellen zum einen die unterschiedliche Messung und Erfassung der mittleren mütterlichen Blutglukose in den Studienkollektiven müBG und fUS dar (müBG: Auslesen von nur 1 Woche des Messgerätes; Verwendung der aus den Tagebucheintragen ermittelten Mittelwerte der Blutglukose; Wechsel der Analysemethodik der kapillären Blutglukosebestimmung des Patientenmessgerätes zwischen Plasmakalibration und Vollblutkalibration; fUS: kontinuierliches digitales Blutglukosemonitoring mittels plasmakalibrierter Messgeräte), zum anderen die Unterschiede bei der HbA1c Bestimmung (bis 2005: 3 Methoden und 3 Referenzbereiche normiert; ab 2005: gemessener HbA1c mit einheitlicher Methodik). Methodische Grenzen der fetalen Ultraschalluntersuchung ergeben sich durch die wechselnden Untersucher im Verlauf der Schwangerschaft sowie die unterschiedliche intraabdominelle Lage der Feten.

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Studienkollektiv	15
Abbildung 2:	Prävalenz der Proteinurie präkonzeptionell und im Verlauf der Schwangerschaft	34
Abbildung 3:	Therapieform präkonzeptionell bzw. bei Erstkonsultation: Vergleich der Studienkollektive müBG vs. fUS.....	36
Abbildung 4:	Mittlere Blutglukosewerte (mmol/l) im Verlauf der Gravidität: Vergleich der Studienkollektive müBG vs. fUS.....	37
Abbildung 5:	HbA1c im Verlauf der Schwangerschaft: Vergleich der Studienkollektive müBG vs. fUS	38
Abbildung 6:	Erreichen der Normoglykämie anhand der HbA1c-Werte: Vergleich der Studienkollektive müBG vs. fUS.....	39
Abbildung 7:	ROC-Kurve HbA1c bei Diagnose als Prädiktor für fetale Fehlbildungen ..	47
Abbildung 8:	Percentile des fetalen Abdomenumfangs im Verlauf der Schwangerschaft	48
Abbildung 9:	Percentile des fetalen Schätzwertes im Verlauf der Schwangerschaft...	49
Abbildung 10:	Bauchhautdicke (mm) im Verlauf der Schwangerschaft	49
Abbildung 11:	Ausgewählte Percentilenverläufe des fetalen Abdomenumfangs bei LGA-Kindern	55
Abbildung 12:	ROC-Kurve: Fetaler Abdomenumfang (mm) 35.-36. SSW	56
Abbildung 13:	ROC-Kurve: Percentile des fetalen Abdomenumfangs 35.-36. SSW.....	57
Abbildung 14:	ROC-Kurve: Fetale Bauchhautdicke (mm) 35.-36. SSW	58
Abbildung 15:	ROC-Kurve: Fetales Schätzwert (g) 35.-36. SSW	59
Abbildung 16:	ROC-Kurve: Fetales Schätzwert (Percentile) 35.-36. SSW	60
Abbildung 17:	ROC-Kurve: HbA1c vor Entbindung als Prädiktor für LGA-Babies.....	63

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Somatometrische und anamnestische Daten des Studienkollektivs in Abhängigkeit vom Diabetestyp	28
Tabelle 2:	Klinische Daten der Frauen mit Geburt in Jena vs. Geburt nicht in Jena.....	29
Tabelle 3:	Somatometrische und anamnestische Daten der Frauen mit HbA1c $\geq 8,0\%$ vor Entbindung vs. Frauen mit HbA1c $< 8,0\%$ vor Entbindung	30
Tabelle 4:	Sozialstatus des Studienkollektivs.....	31
Tabelle 5:	Abhängigkeit Sozialstatus und Stoffwechsellaage.....	31
Tabelle 6:	Abhängigkeit Schulabschluss und Stoffwechsellaage.....	32
Tabelle 7:	Klinische Daten bei Erstkonsultation	33
Tabelle 8:	Stoffwechselcharakteristika bei Erstkonsultation.....	33
Tabelle 9:	Schwangerschaftskomplikationen und perinatal Outcome in Abhängigkeit von prägravider Nephropathie	34
Tabelle 10:	Anamnese und klinischer Befund bei Erstkonsultation: Vergleich der Studienkollektive müBG vs. fUS	35
Tabelle 11:	Änderung der Insulindosis im Verlauf der Schwangerschaft: Vergleich der Studienkollektive müBG vs. fUS	40
Tabelle 12:	Maternale Morbidität: Vergleich der Studienkollektive müBG vs. fUS	41
Tabelle 13:	Somatometrische Daten der Kinder in Abhängigkeit vom mütterlichen Behandlungsmodus: Vergleich der Studienkollektive müBG vs. fUS.....	42
Tabelle 14:	Erstkonsultation und HbA1c bei Geburt eines AGA- vs. LGA-Kindes: Vergleich der Studienkollektive müBG vs. fUS	43
Tabelle 15:	Perinatale Morbidität der Kinder in Abhängigkeit vom mütterlichen Behandlungsmodus: Vergleich der Studienkollektive müBG vs. fUS.....	44
Tabelle 16:	Fehlbildungen in Abhängigkeit von der Güte der mütterlichen Stoffwechseleinstellung (n=213): Vergleich der Studienkollektive müBG vs. fUS.....	46
Tabelle 17:	Prädiktor für fetale Fehlbildungen: Grenzwerte des HbA1c-Wertes bei Diagnose	46
Tabelle 18:	Fetaler Abdomenumfang (mm) im Vergleich bei Geburt eines AGA- vs. LGA-Kindes.....	50
Tabelle 19:	Fetale Ultraschallparameter: Häufigkeit des Überschreitens der 75. Percentile/ 90. Percentile#	51
Tabelle 20:	Fetale Ultraschallparameter im Vergleich von LGA vs. AGA-Babies#	53
Tabelle 21:	Abdomenumfang (mm) im Verlauf der Schwangerschaft als Prädiktor für LGA-Geburtsgewicht#	56
Tabelle 22:	Percentile des fetalen Abdomenumfangs im Verlauf der Schwangerschaft als Prädiktor für LGA-Geburtsgewicht #.....	57
Tabelle 23:	Fetale Bauchhautdicke (mm) im Verlauf der Schwangerschaft als Prädiktor für LGA-Geburtsgewicht #	58
Tabelle 24:	Fetales Schätzwert (g) im Verlauf der Schwangerschaft als Prädiktor für LGA- Geburtsgewicht #	59
Tabelle 25:	Percentile des Schätzwertes im Verlauf der Schwangerschaft als Prädiktor für LGA-Geburtsgewicht #.....	60
Tabelle 26:	AUC der Testvariablen in der 35.-36. SSW	61
Tabelle 27:	Grenzwerte der Testvariablen bzgl. der Vorhersagbarkeit eines LGA-Babies für die 35.-36. SSW	62
Tabelle 28:	Mittlere Blutglukose im Verlauf der Schwangerschaft als Prädiktor für LGA-Geburtsgewicht #	62
Tabelle 29:	Grenzwerte des HbA1c vor Entbindung als Prädiktor für LGA-Babies	63

10. Literaturverzeichnis

- Aberle I, Zimprich D, Bach-Kliegel B, Fischer C, Gorny M, Kliegel A, Langer K, Kliegel M. 2008. Continuous subcutaneous insulin infusion leads to immediate, stable and long-term changes in metabolic control. *Diabetes Obesity & Metabolism*, 10 (4):329-335.
- Agrawal RK, Lui K, Gupta JM. 2000. Neonatal hypoglycaemia in infants of diabetic mothers. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 36 (4):354-356.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Pregestational diabetes mellitus, Practical bulletin No. 60. *Obstet Gynecol* 2005; 105:675-684
- Apgar V. 1953. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg*, 32 (4):260-267.
- AQUA. 2014. AQUA – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH: Bundesauswertung zum Verfahrensjahr 2013 16/1 – Geburtshilfe Qualitätsindikatoren Erstellt am: 2014 . 24/2014010004.
- Bernstein IM, Catalano PM. 1992. Influence of fetal fat on the ultrasound estimation of fetal weight in diabetic mothers. *Obstet Gynecol*, 79 (4):561-563.
- Bhat RG, Nathan A, R A, Vasudeva A, Adiga P, Bhat PV, Kumar NP. 2014. Correlation of fetal abdominal subcutaneous tissue thickness by ultrasound to predict birth weight. *J Clin Diagn Res*, 8 (4):OC09-11.
- Bonomo M, Cetin I, Pisoni MP, Faden D, Mion E, Taricco E, Nobile de Santis M, Radaelli T, Motta G, Costa M, Solerte L, Morabito A. 2004. Flexible treatment of gestational diabetes modulated on ultrasound evaluation of intrauterine growth: a controlled randomized clinical trial. *Diabetes Metab*, 30 (3):237-244.
- Boulot P, Chabbert-Buffet N, d'Ercole C, Floriot M, Fontaine P, Fournier A, Gillet JY, Gin H, Grandperret-Vauthier S, Geudj AM, Guionnet B, Hauguel-de-Mouzon S, Hieronimus S, Hoffet M, Jullien D, Lamotte MF, Lejeune V, Lepercq J, Lorenzi F, Mares P, Miton A, Penfornis A, Pfister B, Renard E, Rodier M, Roth P, Sery GA, Timsit J, Valat AS, Vambergue A, Verier-Mine O, Diabetes, Pregnancy Group F. 2003. French

- multicentric survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes. *Diabetes Care*, 26 (11):2990-2993.
- Bulletins ACoP. 2005. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Number 60, March 2005. Pregestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*, 105 (3):675-685.
- Clausen TD, Mathiesen E, Ekbom P, Hellmuth E, Mandrup-Poulsen T, Damm P. 2005. Poor pregnancy outcome in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 28 (2):323-328.
- Colquitt JL, Green C, Sidhu MK, Hartwell D, Waugh N. 2004. Clinical and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes. *Health Technol Assess*, 8 (43):iii, 1-171.
- Combs CA, Gunderson E, Kitzmiller JL, Gavin LA, Main EK. 1992. Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. *Diabetes Care*, 15 (10):1251-1257.
- Cordero L, Treuer SH, Landon MB, Gabbe SG. 1998. Management of infants of diabetic mothers. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 152 (3):249-254.
- Cundy T, Gamble G, Townend K, Henley PG, MacPherson P, Roberts AB. 2000. Perinatal mortality in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*, 17 (1):33-39.
- Damm JA, Asbjornsdottir B, Callesen NF, Mathiesen JM, Ringholm L, Pedersen BW, Mathiesen ER. 2013. Diabetic Nephropathy and Microalbuminuria in Pregnant Women With Type 1 and Type 2 Diabetes Prevalence, antihypertensive strategy, and pregnancy outcome. *Diabetes Care*, 36 (11):3489-3494.
- DCCT Research Group. 1991. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group. *Am J Med*, 90 (4):450-459.
- Desoye G, Korgun ET, Ghaffari-Tabrizi N, Hahn T. 2002. Is fetal macrosomia in adequately controlled diabetic women the result of a placental defect?--a hypothesis. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 11 (4):258-261.
- Dicker D, Feldberg D, Samuel N, Yeshaya A, Karp M, Goldman JA. 1988. Spontaneous abortion in patients with insulin-dependent diabetes mellitus: the effect of preconceptional diabetic control. *Am J Obstet Gynecol*, 158 (5):1161-1164.

- Dominick HC, Burkart W. 1984. Infants of Diabetic Mothers. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 132 (12):886-892.
- Dupre ME, Silberberg M, Willis JM, Feinglos MN. 2015. Education, glucose control, and mortality risks among US older adults with diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 107 (3):392-399.
- Ekbom P, Damm P, Feldt-Rasmussen B, Feldt-Rasmussen U, Molvig J, Mathiesen ER. 2001. Pregnancy outcome in type 1 diabetic women with microalbuminuria. *Diabetes Care*, 24 (10):1739-1744.
- El-Halwagy HE, Gelbaya TA, El-Wahab MF, El-Din S, Shebl AE, Makboul G. 2001. The mean third trimester postprandial blood glucose of diabetic pregnant patients and infant birth weight in the kuwaiti population. *Medscape Womens Health*, 6 (5):2.
- Evers IM, de Valk HW, Visser GH. 2004. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. *BMJ*, 328 (7445):915.
- Evers IM, De Valk HW, Mol BW, Ter Braak EW, Visser GH. 2002. Macrosomia despite good glycaemic control in Type I diabetic pregnancy; results of a nationwide study in The Netherlands. *Diabetologia*, 45 (11):1484-1489.
- Garabedian C, Vambergue A, Salleron J, Deruelle P. 2013. Prediction of macrosomia by serial sonographic measurements of fetal soft-tissues and the liver in women with pregestational diabetes. *Diabetes Metab*, 39 (6):511-518.
- Garcia de Yeguez M, Castro Valderrama CR, Yeguez F, Rivas Blasco A. 2007. [Fetal weight estimation in children of diabetes mellitus mothers]. *Ginecol Obstet Mex*, 75 (1):3-10.
- Garcia-Patterson A, Gich I, Amini SB, Catalano PM, de Leiva A, Corcoy R. 2010. Insulin requirements throughout pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: three changes of direction. *Diabetologia*, 53 (3):446-451.
- Garner PR, D'Alton ME, Dudley DK, Huard P, Hardie M. 1990. Preeclampsia in diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*, 163 (2):505-508.

- Glinianaia SV, Tennant PW, Bilous RW, Rankin J, Bell R. 2012. HbA(1c) and birthweight in women with pre-conception type 1 and type 2 diabetes: a population-based cohort study. *Diabetologia*, 55 (12):3193-3203.
- Hammoud NM, Visser GH, Peters SA, Graatsma EM, Pistorius L, de Valk HW. 2013. Fetal growth profiles of macrosomic and non-macrosomic infants of women with pregestational or gestational diabetes. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 41 (4):390-397.
- Holcomb WL, Jr., Mostello DJ, Gray DL. 2000. Abdominal circumference vs. estimated weight to predict large for gestational age birth weight in diabetic pregnancy. *Clin Imaging*, 24 (1):1-7.
- Howorka K, Pumprla J, Gabriel M, Feiks A, Schlusche C, Nowotny C, Schober E, Waldhoer T, Langer M. 2001. Normalization of pregnancy outcome in pregestational diabetes through functional insulin treatment and modular out-patient education adapted for pregnancy. *Diabet Med*, 18 (12):965-972.
- Hunger-Dathe W, Köhn B, Kloos C, Müller UA, Wolf G, Schleußner E. 2005. Prävalenz kindlicher Fehlbildungen bei Frauen mit einem präexistenten Diabetes mellitus in Abhängigkeit von der Stoffwechseleinstellung. *Geburtsh Frauenheilk*, 65:1147-1155.
- Jensen DM, Damm P, Moelsted-Pedersen L, Ovesen P, Westergaard JG, Moeller M, Beck-Nielsen H. 2004. Outcomes in type 1 diabetic pregnancies - A nationwide, population-based study. *Diabetes Care*, 27 (12):2819-2823.
- Kainer F, Weiss PAM, Huttner U, Haas J. 1997. Ultrasound growth parameters in relation to levels of amniotic fluid insulin in women with diabetes type-I. *Early Human Development*, 49 (2):113-121.
- Kattner E, Maier F, Gonser M, Schneider K, Kainer F, Somville T, Vetter K, Schafer-Graf U, Schunk K, Mandl M, Muller-Hansen I, Buhrer C. 2011. Guideline to neonatal care of infants born to diabetic mothers. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 159 (1):57-62.
- Kerner W, Bruckel J. 2014. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes mellitus. *Diabetologie Und Stoffwechsel*, 9:S96-S99.
- Khan C, Abholz HH, Ellger B, Gries FA, Haller N, Haslbeck M, Hubner P, Keller J, Landgraf R, Layer P, Maier C, Marx N, Meyerrose B, Neundorfer B, Ollenschlager G, Pannek

- J, Prange H, Richter B, Rietzsch H, Sprenger J, Weikert B, Weinbrenner S, Wilm S, Ziegler D. 2012. National Disease Management Guideline for Diabetic Neuropathy in Adults (vol 7, pg 243, 2012). *Diabetologie Und Stoffwechsel*, 7 (5):397-397.
- Kjos SL, Schaefer-Graf UA. 2007. Modified therapy for gestational diabetes using high-risk and low-risk fetal abdominal circumference growth to select strict versus relaxed maternal glycemic targets. *Diabetes Care*, 30:S200-S205.
- Klein BE, Moss SE, Klein R. 1990. Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, 13 (1):34-40.
- Kleinwechter H, Schafer-Graf U, Buhner C, Hosli I, Kainer F, Kautzky-Willer A, Pawlowski B, Schunck K, Somville T, Sorger M. 2014. Diabetes and Pregnancy. *Diabetologie Und Stoffwechsel*, 9:S214-S220.
- Kleinwechter H, Buehrer C, Hoesli I, Hunger-Battefeld W, Kainer F, Kautzky-Willer A, Pawlowski B, Schaeffer-Graf U, Schunck K, Somville T, Sorger M. 2009. Diabetes and Pregnancy. *Diabetologie Und Stoffwechsel*, 4:S187-S193.
- Klemetti MM, Laivuori H, Tikkanen M, Nuutila M, Hiilesmaa V, Teramo K. 2015. Obstetric and perinatal outcome in type 1 diabetes patients with diabetic nephropathy during 1988-2011. *Diabetologia*, 58 (4):678-686.
- Knight KM, Thornburg LL, Pressman EK. 2012. Pregnancy Outcomes in Type 2 Diabetic Patients as Compared with Type 1 Diabetic Patients and Nondiabetic Controls. *Journal of Reproductive Medicine*, 57 (9-10):397-404.
- Kolassa R, Muhlen H, Maraun M, Rose L, Hellenkamp A, Eberlein G, Donaubauer B, Busch K, Haussler RU, Jung R, Gobl R, Jansen L, Semmler S, Kohn W, Schleppinghoff BS, Sack A, Bonnermann S, Thomas A. 2010. Use of Extended Functions of Modern Insulin Pumps. *Diabetes Stoffwechsel Und Herz*, 19 (6):405-412.
- Langer O, Levy J, Brustman L, Anyaegbunam A, Merkatz R, Divon M. 1989. Glycemic control in gestational diabetes mellitus--how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol*, 161 (3):646-653.
- Macintosh MC, Fleming KM, Bailey JA, Doyle P, Modder J, Acolet D, Golightly S, Miller A. 2006. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or

- type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study. *BMJ*, 333 (7560):177.
- McElduff A, Ross GP, Lagstrom JA, Champion B, Flack JR, Lau SM, Moses RG, Seneratne S, McLean M, Cheung NW. 2005. Pregestational diabetes and pregnancy: an Australian experience. *Diabetes Care*, 28 (5):1260-1261.
- Melamed N, Yogeve Y, Meizner I, Mashiach R, Pardo J, Ben-Haroush A. 2011. Prediction of fetal macrosomia: effect of sonographic fetal weight-estimation model and threshold used. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 38 (1):74-81.
- Mitkowska-Wozniak H, Brazert J, Wender-Ozegowska E, Meissner W, Persona-Sliwinska A, Pietryga M, Biczysko R. 2003. [Prediction of fetal macrosomia using sonographically measured abdominal subcutaneous tissue thickness in pregnancies complicated by diabetes mellitus]. *Ginekol Pol*, 74 (11):1444-1449.
- Nielsen GL, Norgard B, Puho E, Rothman KJ, Sorensen HT, Czeizel AE. 2005. Risk of specific congenital abnormalities in offspring of women with diabetes. *Diabet Med*, 22 (6):693-696.
- Nowak N, Skupien J, Cyganek K, Matejko B, Malecki MT. 2013. 1,5-Anhydroglucitol as a marker of maternal glycaemic control and predictor of neonatal birthweight in pregnancies complicated by type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 56 (4):709-713.
- Orr CJ, Hopman W, Yen JL, Houlden RL. 2015. Long-Term Efficacy of Insulin Pump Therapy on Glycemic Control in Adults with Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 17 (1):49-54.
- Page RC, Kirk BA, Fay T, Wilcox M, Hosking DJ, Jeffcoate WJ. 1996. Is macrosomia associated with poor glycaemic control in diabetic pregnancy? *Diabet Med*, 13 (2):170-174.
- Patel SS, Kimmel PL, Singh A. 2002. New clinical practice guidelines for chronic kidney disease: a framework for K/DOQI. *Semin Nephrol*, 22 (6):449-458.
- Pedersen J. 1952. Diabetes and pregnancy; blood sugar of newborn infants during fasting and glucose administration. *Ugeskr Laeger*, 114 (21):685.

- Persson B, Hanson U. 1996. Fetal size at birth in relation to quality of blood glucose control in pregnancies complicated by pregestational diabetes mellitus. *Br J Obstet Gynaecol*, 103 (5):427-433.
- Platt MJ, Stanistreet M, Casson IF, Howard CV, Walkinshaw S, Pennycook S, McKendrick O. 2002. St Vincent's Declaration 10 years on: outcomes of diabetic pregnancies. *Diabet Med*, 19 (3):216-220.
- Ray JG, O'Brien TE, Chan WS. 2001. Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis. *QJM*, 94 (8):435-444.
- Reinhardt D, Nicolai T, Zimmer K, Hrsg. 2014. Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter. Neunte Aufl. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 42.
- Rosenn B, Miodovnik M, Combs CA, Khoury J, Siddiqi TA. 1994. Glycemic thresholds for spontaneous abortion and congenital malformations in insulin-dependent diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*, 84 (4):515-520.
- Sato T, Sugiyama T, Kurakata M, Saito M, Sugawara J, Yaegashi N, Sagawa N, Sanaka M, Akazawa S, Anazawa S, Waguri M, Sameshima H, Hiramatsu Y, Toyoda N, Grp JDPS. 2014. Pregnancy outcomes in women with type 1 and type 2 diabetes mellitus in a retrospective multi-institutional study in Japan. *Endocrine Journal*, 61 (8):759-764.
- Schaefer-Graf UM, Goecke T, Vetter K. 2002. Diabetes and pregnancy. *Gynakologe*, 35 (6):575-583.
- Schaefer-Graf UM, Kjos SL, Buhling KJ, Henrich W, Brauer M, Heinze T, Dudenhausen JW, Vetter K. 2003. Amniotic fluid insulin levels and fetal abdominal circumference at time of amniocentesis in pregnancies with diabetes. *Diabetic Medicine*, 20 (5):349-354.
- Suhonen L, Hiilesmaa V, Teramo K. 2000. Short communication: Glycaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with Type I diabetes mellitus. *Diabetologia*, 43 (1):79-82.

- Tamayo T, Rathmann W. 2013. Update diabetology 2012. Epidemiology and diagnostics. Diabetologie, 9 (5):365-+.
- Tamura RK, Sabbagha RE, Depp R, Dooley SL, Socol ML. 1986. Diabetic macrosomia: accuracy of third trimester ultrasound. Obstet Gynecol, 67 (6):828-832.
- Temple RC, Aldridge VA, Greenwood RH, Heyburn PJ, Sampson MJ, Stanley K. 2002. Association between outcome of pregnancy and glycaemic control in early pregnancy in type 1 diabetes: a population based study. Bmj, 325:1275.
- Vaarasmaki M, Gissler M, Ritvanen A, Hartikainen AL. 2002. Congenital anomalies and first life year surveillance in Type 1 diabetic births. Diabet Med, 19 (7):589-593.
- Voigt M, Zels K, Guthmann F, Hesse V, Gorlich Y, Straube S. 2011. Somatic classification of neonates based on birth weight, length, and head circumference: quantification of the effects of maternal BMI and smoking. Journal of Perinatal Medicine, 39 (3):291-297.
- Weissgerber TL, Mudd LM. 2015. Preeclampsia and Diabetes. Current Diabetes Reports, 15 (3).
- WHO. 2000. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser, 894:i-xii, 1-253.
- Wylie BR, Kong J, Kozak SE, Marshall CJ, Tong SO, Thompson DM. 2002. Normal perinatal mortality in type 1 diabetes mellitus in a series of 300 consecutive pregnancy outcomes. Am J Perinatol, 19 (4):169-176.

11. Anhang

Mütterlicher Anamnesebogen

Name:		Alter:	
Bitte Zutreffendes ankreuzen.			
Nikotin	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	bis zur _____ Schwangerschaftswoche
Alkohol	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	
Ihre Körpergröße _____ cm Ihr Gewicht vor Schwangerschaft _____ kg Welche Schulklasse haben Sie abgeschlossen?..... Welchen Berufsabschluss haben Sie?..... Sind Sie im Moment berufstätig? <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja Wenn ja, in welchem Beruf arbeiten Sie aktuell?.....			
Seit wann ist der Diabetes mellitus bei Ihnen bekannt? _____ (Jahr) Wann haben zuletzt an einer Diabetesschulung teilgenommen? _____ (Jahr) Bitte geben Sie Ihre Insulintherapie VOR der Schwangerschaft auf Seite 5 / 6 an.			
Welches Insulin spritzen Sie <u>aktuell</u> zu den Mahlzeiten? Kurzwirkendes Insulin _____ Notieren Sie bitte die aktuelle Insulindosis auf der 3. Seite. Basalinsulin _____ Werden Sie mit einer Insulinpumpe behandelt? <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja seit _____ (Jahr) Notieren Sie bitte die aktuelle Insulindosis auf der 3 und 4. Seite.			
Waren Sie vor der Schwangerschaft in Behandlung bei einem Diabetologen? <input type="checkbox"/> ja			
Wann stellten Sie sich bei einem Diabetologen nach Bekanntwerden der Schwangerschaft vor? Datum _____ SSW _____			
	Wert	Datum der Bestimmung	
letzter HbA1c vor Schwangerschaft			
erster HbA1c in der Schwangerschaft			
Wann war die letzte Periode? _____ (Datum) Wann ist der voraussichtliche Entbindungstermin? _____ (Datum)			
Geburten			
	Geburtsjahr	Geschlecht	Gewicht
	Größe	Schwangerschaftswoche	
1			
2			
3			

Totgeburten	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	Jahr:
Fehlgeburt	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	Jahr:
Schwangerschaftsabbruch	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	Jahr:
Eileiterschwangerschaft	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	Jahr:
Geburten > 4000	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	Jahr:
Geb. < 2500	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	Jahr:
Frühgeburten:	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	Jahr:
<p>Welche Erkrankungen hatten Sie bisher?</p> <p>Liegt bei Ihnen eine Schilddrüsenerkrankung vor?</p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p>			
<p>Ist ein Familienangehöriger an einem Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit) erkrankt?</p> <p><input type="checkbox"/> ja</p> <p> <input type="checkbox"/> Vater <input type="checkbox"/> Großmutter (väterlicherseits) <input type="checkbox"/> Großvater (väterlicherseits) <input type="checkbox"/> Mutter <input type="checkbox"/> Großmutter (mütterlicherseits) <input type="checkbox"/> Großvater (mütterlicherseits) <input type="checkbox"/> Geschwister </p>			
<p><u>Liegen schwerwiegende Erkrankungen bei Familienangehörigen vor?</u></p> 			

AKTUELLE Basalinsulindosis bei Pentherapie

Basalinsulin (Dosis in IE)

Name des Insulins _____

1. morgens _____

2. mittags _____

3. zur Nacht _____

AKTUELLE Insulindosis zur MAHLZEIT bei Pentherapie oder Pumpentherapie

	Dosis (evtl. KE-Faktoren)
Morgens	
Mittags	
Vesper	
Abends	
Nach 20:00 Uhr	

AKTUELLE Basalrate bei Insulinpumpentherapie

Uhrzeit	Basalrate IE/h	Kohlenhydrat- Faktor IE:KE
ab 1:00		
2:00		
3:00		
4:00		
5:00		
6:00		
7:00		
8:00		
9:00		
10:00		
11:00		
12:00		
13:00		
14:00		
15:00		
16:00		
17:00		
18:00		
19:00		
20:00		
21:00		
22:00		
23:00		
24:00		
Gesamtdosis in 24 Stunden	IE/Tag	

Bitte geben Sie Ihre Insulintherapie mittels PEN VOR der Schwangerschaft an:

Insulin zur Mahlzeit

(entweder die Gesamtdosis oder den Insulin-KE-Faktor (Insulin pro KE))

Name des Insulins _____

1. morgens _____

2. mittags _____

3. Vesper _____

4. abends _____

Basalinsulin (Dosis in IE)

Name des Insulins _____

1. morgens _____

2. mittags _____

3. abends _____

Basalrate und Mahlzeitendosis bei Insulinpumpentherapie VOR der Schwangerschaft

Uhrzeit	Basalrate IE/h	Kohlenhydrat- Faktor IE:KE
ab 1:00		
2:00		
3:00		
4:00		
5:00		
6:00		
7:00		
8:00		
9:00		
10:00		
11:00		
12:00		
13:00		
14:00		
15:00		
16:00		
17:00		
18:00		
19:00		
20:00		
21:00		
22:00		
23:00		
24:00		
Gesamtdosis in 24 Stunden	IE/Tag	

Geburtsdokumentation

Mutter:

Partus am in ..SSW
(Datum)

spontaner Wehenbeginn: ☐ ja / ☐ nein

Einleitung: ☐ ja / ☐ nein

Indikation zur Einleitung:

Entbindungsmodus:

Indikation zur operativen Entbindung:.....

Geburtsverlauf:

APGAR 1': 5': 10':

CTG: Normalbefund: ☐ ja / ☐ nein

Warnsymptome: ☐ ja / ☐ nein

Hypoxiezeichen: ☐ ja / ☐ nein

NsArt-pH: (Ns pHvenös....)

Neugeborenes:

Geschlecht: Gewicht/Länge:.....g/.....cm

Verlegung in Kinderklinik bzw. in neonatol. Abteilung: ☐ ja / ☐ nein

Entlassung des Kindes: (Datum)

(zutreffendes bitte ankreuzen)

Fetopathiezeichen: ☐ ja / ☐ nein

welche?

Fehlbildungen: minor: ☐ ja / ☐ nein

welche? major: ☐ ja / ☐ nein

primäre Anpassungsstörungen:

☐ja / ☐nein

welche?

(postnatale Asphyxie, Atemdepression)

sekundäre Anpassungsstörungen:

☐ja / ☐nein

welche?

(ANS, rez. Apnoe, Pneumonie)

metabol. Hyperbilirubinämie:

☐ja / ☐nein

höchster Bilirubinwert: $\mu\text{mol/l}$, am Tag p. p.

Fototherapie:

☐ja / ☐nein

Kalzium im Serum: mmol/l (1. Bestimmung zw. 48 u. 72 Stunden p. p.)

Hypoglykämie:

☐ja / ☐nein

(wenn BG < 1,7 mmol/l bis 72 Std., < 2,2 ab 72 Std. p. p.)

- Blutglukoseminimum 1. Tag (24 Stunden post partum): mmol/l

- Blutglukoseminimum 2. Tag (24 - 48 Stunden post partum):..... mmol/l

- Blutglukoseminimum 3. Tag (48 - 72 Stunden post partum):..... mmol/l

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. habil. W. Battefeld für die Überlassung des Dissertationsthemas und die vielseitige Unterstützung bei der Bearbeitung dieses außerordentlich interessanten Forschungsthemas. Ihre jederzeit offene Tür und ihre Diskussionsbereitschaft sowie wertvollen Ratschläge, während der Betreuung meiner Arbeit, waren eine große Hilfe bei der Niederschrift dieses Manuskriptes.

Ich möchte mich weiterhin bei dem Team der Universitätsfrauenklinik sowie dem Funktionsbereich für Endokrinologie und Stoffwechsel des Universitätsklinikums Jena für die geduldige und freundschaftliche Zusammenarbeit bedanken.

Vor allem danke ich den Frauen, die an dieser Studie teilgenommen haben, denn ohne sie wäre diese Forschungsarbeit überhaupt nicht möglich gewesen.

Ich danke Herrn Dr. Lehmann für die Hilfe und Beratung bei der statistischen Auswertung.

Von ganzem Herzen möchte ich meinen Eltern und Großeltern, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglichten sowie meinem Bruder danken. Danke für die Unterstützung, Ruhe, Geduld und stets ermutigenden sowie liebevollen Worte.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass:

- mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,
- ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,
- mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:
 - PD Dr. med. habil. W. Battefeld, Medizinisches Versorgungszentrum Kempten und
 - Dr. Th. Lehmann, Institut für Medizinische Statistik,
- die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde
- dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,
- dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe
- dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.